

UNIVERSITE MOHAMMED V- RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

ANNEE: 2017

THESE N° 47

RÉGLEMENTATION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS AU MAROC : ÉVOLUTION ET APPORTS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....2017

PAR

Mme OUBOUKSS Amina

Née le 19/10/1990 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

MOTS CLES : nouveau décret N 2-14-841-réglementation-AMM-dossier
administratif-dossier technique-délais.

MEMBRES DE JURY

M.. Y. BENSOUDA

Professeur de pharmacie galénique

M . Y. CHERRAH

Professeur de pharmacologie

M. J. LHARTI

Professeur de chimie thérapeutique

Mme M. AIT CADI

Professeur de toxicologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

﴿سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿البقرة: من الآية 32﴾

اللَّهُمَّ إِنَّا نَسْأَلُكَ عِلْمًا نَافِعًا وَقَلْبًا

خَاشِعًا وَيَقِينًا صَادِقًا وَشِفَاءً مِنْ

كُلِّ دَاءٍ وَسَقَمٍ.





**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAARFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation



Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz

Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPPA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie



Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*

Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar

Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phthisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie

Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam

Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale



Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique

Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (*mise en disponibilité*)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation

Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
 Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZHAR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*

Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique.
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie



Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



***Enseignants Militaires**

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique



Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Meziane meryem

Tahri latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE

EL ASRI FOUAD

ERRAMI NOUREDDINE

NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia

Pr. ALAMI OUHABI Naima

Pr. ALAOUI KATIM

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Pr. ANSAR M'hammed

Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Pr. BOURJOUANE Mohamed

Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia

Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. DRAOUI Mustapha

Pr. EL GUESSABI Lahcen

Pr. ETTAIB Abdelkader

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes

Pr. HAMZAOU Laila

Pr. HMAMOUCI Mohamed

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med

Pr. REDHA Ahlam

Pr. TOUATI Driss

Pr. ZAHIDI Ahmed

Pr. ZELLOU Amina

Physiologie

Biochimie – chimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Génétique Humaine

Applications Pharmaceutiques

Microbiologie

Biochimie – chimie

Physiologie

Chimie Analytique

Pharmacognosie

Zootecnie

Pharmacologie

Biophysique

Chimie Organique

Biologie moléculaire

Biologie

Chimie Organique

Chimie

Pharmacognosie

Pharmacologie

Chimie Organique



*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*

Dédicaces



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que



Je dédie cette Thèse...✍

A ma très chère mère :

OUBOUHSSINE Rokia

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te Comblé à mon tour.

A mon très cher père :

OUBOUKSS Abdellah

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour toi, je te remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que tu me porte depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours.

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A mon très cher mari :
Beneljarbouh Abderrahim

*Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme sœur et la
lumière de mon chemin.*

*Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me
ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance.*

*Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué
et ta tendresse, pour donner du goût et du sens à notre vie de famille*

*Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce
travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et
fidèle.*

A mes très chères sœurs et frères :
Fatima, Khadija, Mohammed et Youssef

*En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les
plus agréables moments.*

*Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent,
Malgré la distance, vous êtes toujours dans mon cœur. Je vous remercie
pour votre soutien sans égal et votre affection si sincère*

A Mon Petit bébé encore fœtus

Mon tout petit Cœur, tu étais un rêve depuis longtemps et cette réalité qui nous est enfin offerte nous comble de bonheur. On te promet de tout faire pour être à la hauteur, d'apprendre de nos erreurs et de t'offrir ce qu'il y a de meilleur.

A mes adorable anges :

Anouar et Nouhayla

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous,
Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur.*

*Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à
votre tour vos vœux les plus chers.*

A ma chère tante sultana et son fils Youssef

*A une famille au sein de laquelle je me suis toujours senti chez moi et
qui m'ont toujours considéré comme une des leurs.*

*Les expressions me trahissent, et ne peuvent exprimer mon attachement,
mon amour et ma gratitude pour vous.*

*Qu'il me soit permis de vous exprimer à travers ce travail, ma vire
reconnaissance.*

A ma chère amie Sara

Tu es toujours là pour moi. Une présence chaleureuse, bienveillante, qui sait me faire du bien. Tu es mon ange gardien, toujours présente à mes côtés pour me soutenir, m'aider et m'encourager. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi. Merci pour tout.

A mes très chers beaux-parents :

Ahmed et Rokia

Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'avez offert depuis mon mariage, de tous les sacrifices que vous vous êtes imposés pour assurer notre vie de couple et notre bien être, de votre tolérance, et de votre bonté exceptionnelle

Puisse Dieu, le tout puissant, vous procurer une longue vie, et vous combler de bonheur

*A mes beaux-frères et sœurs
Omar, Hassan, Zineb, Fatima et Hassna*

*Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été
d'un grand secours.*

*Merci de m'avoir accueilli parmi vous. Puisse ce travail témoigner de
ma profonde affection et de ma sincère estime.*

A toute la famille beneljarbouh

A Mes cousins Jamal, Abdelmalk et Youssef

A ma chère cousine khadija, à son mari et ses adorables anges

Yassmine, Asmae et Imran

A ma chère soukaina Belllahcen

A toute ma famille et à tous les amis

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration
de ce travail.*

REMERCIEMENTS



A

*NOTRE MAÎTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR BENSOUDA Yahya*

*Professeur d'enseignement supérieur de la pharmacie galénique à la
faculté de médecine et de pharmacie de Rabat*

En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur.

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles
vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous avons profité de votre enseignement de qualité et de votre sagesse.
Que ce travail soit pour vous un témoignage de notre profonde gratitude.*

A

***MONSIEUR LE PROFESSEUR CHERRAH YAHYA,
RAPPORTEUR ET ENCADRANT DE THESE***

*Professeur d'enseignement supérieur de la pharmacologie à la faculté de
médecine et de pharmacie de rabat*

*Je vous remercie de la confiance que vous avez portée en moi pour
effectuer ce travail, je vous remercie pour avoir accepté de diriger ce
travail et pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre planning
chargé,*

A

MONSIEUR LE PROFESSEUR ELHARTI Jaouad juge de thèse

*Professeur d'enseignement supérieur de la chimie thérapeutique à la
faculté de médecine et de pharmacie de Rabat*

*Rien ne pourra vous exprimer notre gratitude pour l'enseignement que
vous nous prodiguez et aussi parce que vous avez accepté de faire partie
de ce travail.*

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

A

Mme LE PROFESSEUR AIT EL CADI

*Je vous remercie pour votre disponibilité auprès des étudiants ainsi que
de l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury,
veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance*

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
1- Définitions	2
✓ La définition juridique du médicament :	2
✓ Médicaments essentiels	3
✓ Spécialités et Génériques	4
2- L'autorisation de mise sur le marché	5
Chapitre 1 : Le cadre institutionnel et juridique de l'AMM	7
1. Définition	8
2. Le cadre juridique de l'AMM au Maroc	8
3. L'ATU : autorisation temporaire d'utilisation	10
4. Les acteurs intervenants dans le processus de l'AMM	11
1) Le demandeur	11
2) Le Ministère de la Santé	11
2.1. Le Ministre de la Santé :	11
2.2. La Direction du Médicament et de la Pharmacie :	11
a. La Division de la Pharmacie	12
b. La Division du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments	16
➤ Identité juridique	16
➤ Présentation des activités du LNCM	16
➤ Structure du laboratoire LNCM	18
5. Le circuit de l'autorisation de mise sur le marché	21
A. Le dossier administratif	21
a) Constitution du dossier administratif	21
• Nouveau produit sous licence :	22
• Nouveau produit générique	22
b) les modalités du dépôt du dossier administratif	23
i. Le droit d'enregistrement	23
ii. Réception du dossier : Bureau d'enregistrement	24
c) Etude du dossier administratif	24

d) Les avis de la commission technique des visas	26
*L'avis favorable :	26
*Avis favorable assorti d'une réserve :	26
*Ajournement :	26
* Refus :	26
* Les recours :	27
❖ Le recours gracieux	27
❖ Le recours contentieux :	27
B. Le dossier technique	27
a. Constitution du dossier technique	27
• Cas des spécialités pharmaceutiques destinées à l'importation	27
• Cas des spécialités pharmaceutiques destinées à la fabrication locale.	29
b. Les modalités du dépôt du dossier technique	29
➤ Le dossier technique initial	30
✓ La réception :	30
✓ Le dépôt des échantillons :	32
✓ La commission d'envoi des résultats:	33
➤ Les validations et parties séparées	33
c. Le suivi de l'AMM	35
➤ Le suivi de l'AMM par le titulaire	35
✓ Les mises à jour de l'AMM	35
✓ Le renouvellement de l'AMM	36
✓ Le transfert de l'AMM	37
✓ L'arrêt de commercialisation :	37
➤ Le suivi de l'AMM par les autorités compétentes	38
✓ Suspension et retrait de l'AMM	38
✓ Le visa sanitaire	39
✓ La gestion des réclamations	41
○ La réclamation nécessite une enquête urgente	41
○ La réclamation ne nécessite pas d'enquête :	41

Chapitre 2 : Le nouveau décret du 5 août 2015 « décret N 2-14-841 » relatif à l'AMM.....	44
A. Objectif du décret	45
B. Les nouvelles dispositions de la loi 17-04	45
1. Constitution du dossier de la demande	45
a- la demande écrite.....	45
b- dossier technique commun.....	47
Module 1 : Renseignements d'ordre administratif	48
Module 2 : Résumés de qualité, non cliniques et cliniques	50
Module 3 : Qualité (informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques)	55
Module 4 : Rapports non-cliniques	59
Module 5 : Rapports des études cliniques	62
✓ Les essais de phase I.....	64
✓ Les essais de phase II.....	65
✓ Les essais de phase III.....	65
✓ Les essais de phase IV.....	66
2. La notion de recevabilité du dossier	67
3. De l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché	72
4. La notion de renouvellement de l'AMM	74
5. La notion du transfert de l'AMM.....	75
6. La suspension et le retrait de l'AMM	76
7. Rôle de la commission nationale de l'AMM des médicaments	78
8. La réglementation des médicaments bio-similaires au Maroc	80
a) Définition.....	80
b) Le dossier de demande d'AMM	81
c) Les bio-similaires : Exigences I.C.H	82
d) Les bio similaires : Exigences EMEA	82
e) Les bio-similaires : Situations au Maroc.....	83
Chapitre 3 : Approche comparative entre le Maroc, la France et les Etats unis.....	84
a) Textes réglementaires européens.....	85
❖ Parcours d'obtention d'une AMM	88

❖ Le contenu du dossier d'enregistrement	91
❖ Les différents types de soumission du dossier d'enregistrement.....	92
b) Textes réglementaires américains	93
c) Prescriptions hors AMM	100
d) Autorisation de Mise à la Consommation (AMC).....	103
1) Définition:.....	103
2) Procédure de l'AMC	103
Chapitre 4: La veille sanitaire au Maroc.....	104
A. Le système Marocain de la pharmacovigilance	105
1. Objectifs du système nationale de pharmacovigilance.....	105
2. Organisation du système national de pharmacovigilance	106
a. La Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNP).....	107
b. Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV)	107
c. Le comité technique de pharmacovigilance (CTPV)	109
d. Les Correspondants Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)	110
3. Modalités de fonctionnement.....	110
B. L'inspection	113
Chapitre 5 : Questionnaire relatif au nouveau décret	117
Introduction.....	118
Résultats et interprétations	119
Conclusion	125
ANNEXES.....	136

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ATU	: Autorisation temporaire d'utilisation
DCI	: Dénomination commune internationale
DMP	: Direction des Médicaments et de la Pharmacie
DP	: Division de la pharmacie
MS	: Ministère de la santé
LNCM	: Laboratoire National du Contrôle du Médicament
EDQM	: Direction Européenne de la Qualité des Médicaments
BPF	: Bonnes pratiques de fabrication
DCP	: Documentation Chimique, Pharmaceutique et Biologique
CEP	: Certificat de Conformité à la Pharmacopée Européenne
DMF	: Drug Master File
ICH	: International Council for Harmonisation
CMP	: Code du Médicament et de la Pharmacie
CTD	: Common Technical Document
EPI	: Etablissement pharmaceutique industriel
NtA	: Notice to applicant ou avis aux demandeurs
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
EMA	: European Medicinal Agency
CHMP	: Comité For Human Medicinal Products
RCP	: Résumé des Caractéristiques du Produit

PGR	:	Plan de Gestion des Risque
FDA	:	Food and Drug Administration
CFR	:	Code of Federal Regulation
NDA	:	New Drug Application
IND	:	Investigational New Drug
CMC	:	Chemistry, Manufacturing and Control
AMC	:	Autorisation de Mise à la Consommation
EI	:	Effet Indésirable
MSP	:	Ministère de la Santé Publique
SGG	:	Secrétariat Général du Gouvernement
OMS	:	Organisation mondiale de la Santé
ISO	:	Organisation Internationale de Normalisation

INTRODUCTION

1- Définitions



✓ La définition juridique du médicament :

L'organisation mondiale de la santé OMS définit le médicament comme étant « Toute substance à but thérapeutique, prophylactique ou diagnostique destinée à modifier les fonctions physiologiques et présentée sous une posologie permettant son administration à l'homme. » Le législateur marocain l'a défini chronologiquement dans les dahirs du 12 avril 1916, du 19 février 1960 précité et dans la loi 17-04. L'article 15 du dahir de 1960 s'est limité à définir la spécialité pharmaceutique comme étant un médicament sans définir ce que l'en entend par médicament :

« Tout médicament préparé à l'avance, dosé au poids médicinal, présenté sous un conditionnement particulier portant sa composition, le nom et l'adresse du fabricant et vendu dans plus d'une officine, soit sous un nom de fantaisie soit sous le nom commun ou la dénomination scientifique du produit médicamenteux qui entre dans sa composition. [1]

Le médicament est défini pour la première fois à travers le dahir portant loi n° 1-76-432 du 25 safar 1397 (15 février 1977):

« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.»

« Sont notamment des médicaments, les produits hygiéniques contenant des substances vénéneuses et les produits diététiques qui renferment dans leurs compositions des substances chimiques ou biologiques, ne constituant pas par elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuves. » [2].

La loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie, a donné une nouvelle dimension à la définition du médicament en élargissant son champ d'intervention à d'autres catégories :

- 1) La préparation magistrale ;
- 2) La préparation officinale ;
- 3) Médicament spécialisé de l'officine ;
- 4) La préparation hospitalière ;
- 5) La spécialité générique ;
- 6) Le médicament immunologique ;
- 7) Le médicament homéopathique ;
- 8) Le médicament radio pharmaceutique ;
- 9) Les médicaments dérivés du sang ;
- 10) Les produits présentés comme supprimant l'envie de fumer ou réduisant l'accoutumance au tabac ;
- 11) Les concentrés pour hémodialyse ;
- 12) Les solutés pour dialyse péritonéale ;
- 13) Les gaz médicaux ;
- 14 Les insecticides et acaricides destinés à être appliqués sur l'homme ou sur l'animal ;
- 15) Les préparations à base de plantes médicinales inscrites à la pharmacopée;
- 16) Le produit officinal

✓ Médicaments essentiels

Ce sont des médicaments qui satisfont aux besoins fondamentaux de la Majorité des populations en matière de soins de santé. Ce sont des médicaments pour lesquels il existe des données sûres et suffisantes sur l'efficacité et les effets secondaires, et qui ont un moindre coût. Ils doivent être disponibles à tout moment.

Une liste de médicaments essentiels a été établie par le Ministère de la santé, visant à la prise en charge efficiente des pathologies les plus courantes :

Soigner le maximum de maladies (95%) avec le minimum de médicaments.

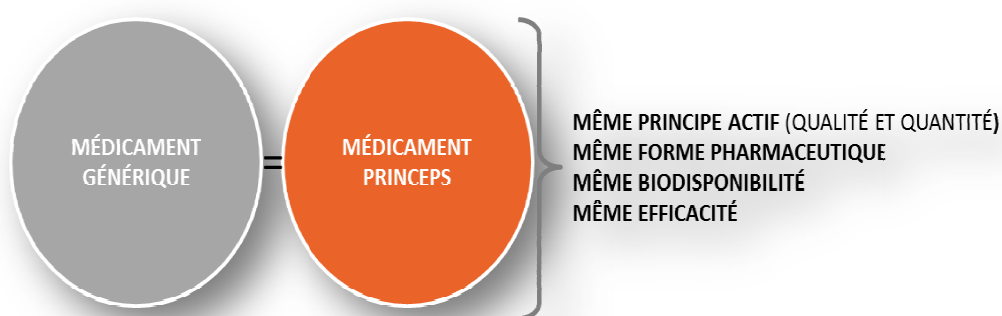
✓ Spécialités et Génériques

Tout médicament découvert ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique est la propriété de celui-ci. Cette propriété est protégée par un brevet qui confère le monopole d'exploitation pendant une vingtaine d'année. Le laboratoire donne au médicament un nom de fantaisie ou nom commercial et son conditionnement est particulier. On parle alors de **spécialité**.

Au moment où le brevet d'exploitation expire, tout laboratoire peut produire ce médicament. Certains laboratoires produisent alors des médicaments **génériques** désignés par leur Dénomination Commune Internationale (DCI), qui fait référence au principe actif et est la même dans tous les pays du monde. Il faut remarquer que les spécialités portent aussi un nom DCI qui figure obligatoirement en dessous du nom commercial. Ainsi, un même médicament a un seul nom DCI, mais peut avoir plusieurs noms commerciaux.

Une spécialité générique d'une spécialité de référence est celle :

- Qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif,
- Qui a la même forme pharmaceutique,
- Et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.



Afin de réduire le coût de production, les médicaments génériques sont

Commercialisés en conditionnements de grande quantité. Sur ces Conditionnements figurent le nom DCI, le dosage, la forme, la date de péremption, le numéro de lot de fabrication et l'appartenance aux listes I, II ou stupéfiants. [3]

2- L'autorisation de mise sur le marché



Schématiquement on peut considérer que dans la vie d'un médicament, il y a deux temps : celui de la conception et celui de la fabrication ; dans le cas le plus général, c'est-à-dire d'une spécialité, la période de conception aboutit à la réalisation d'un lot rigoureusement défini dont les unités sont soumises à divers essais cliniques. Ces derniers ayant permis de préciser les indications thérapeutiques, une demande d'autorisation de mise sur le marché A.M.M est adressée aux autorités ministérielles compétentes. L'A.M.M obtenu, fabricant peut aborder la période de fabrication industrielle [4]

L'AMM est une procédure mise en place pour la protection de la santé publique :

La mise en place de la procédure d'agrément préalable à toute commercialisation d'un médicament a pour objectif essentiel la protection de la santé publique en vérifiant la qualité, l'innocuité et l'efficacité des médicaments proposés à être mis sur le marché. Seuls les médicaments ayant satisfait aux différents contrôles, seront autorisés à être commercialisés.

Cette procédure a permis au ministère de santé de procéder à la suspension ou au retrait d'un médicament lorsqu'il constitue un danger potentiel pour la santé publique

C'est une véritable autorisation de police, mais elle s'en distingue par certains caractères très particuliers. En effet, l'autorisation de police est fondée sur le principe qu'elle n'est accordée qu'en conformité avec l'intérêt public.

C'est la volonté de protéger ce dernier qui la rend nécessaire pour une activité déterminée. Cependant, l'autorisation de police traduit non seulement un contrôle de l'activité des particuliers, une limitation de leur liberté, mais elle n'entraîne, en aucun cas, pour eux, l'obligation de poursuivre un but d'intérêt public.

L'AMM apparaît, au contraire, comme comportant des caractères inverses. La recherche de l'intérêt général devient, aux yeux de l'administration le but prédominant. L'AMM est subordonnée aux seuls intérêts de la santé publique, elle n'est pas accordée, comme l'autorisation de police, au bénéfice d'un particulier. C'est ainsi que même si le médicament ne présente aucun danger, il ne recevra l'AMM que s'il présente un intérêt thérapeutique. C'est donc une véritable mission de service public que l'on demande au fabricant de remplir. [5].

Chapitre 1 : Le cadre institutionnel et juridique de l'AMM

1. Définition

L'AMM est un document constitué d'une décision d'octroi d'AMM et des annexes suivantes :

- L'annexe I : Formulaire de demande,
- L'annexe II : Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP),
- L'annexe Iia : L'étiquetage,
- L'annexe III : La notice ou information du patient

L'AMM est octroyée pour une durée initiale de 5 ans, renouvelées sans limitation de durée sauf nécessité de réévaluation du rapport bénéfice / risque pour un renouvellement supplémentaire sur la base d'une réévaluation des effets thérapeutiques au regard des risques.

2. Le cadre juridique de l'AMM au Maroc

En plus des nouvelles dispositions du code du médicament et de la pharmacie, le décret n°2-76-266 de 6 mai 1977 relatif à l'autorisation d'agrément de débit d'une spécialité pharmaceutique continue à réglementer l'octroi de cette autorisation avant le début d'application du nouveau décret. Au Maroc, on parlait d'une autorisation de débit d'une spécialité pharmaceutique (ADSP) ou visa, car cette ADSP était délivrée dans la majorité des cas à des spécialités qui avaient déjà une autorisation de mise sur le marché dans leur pays d'origine.

Actuellement, et d'après la nouvelle loi, on ne parle plus d'ADSP mais d'AMM. La **loi 17-04**, dans son **article 7** a défini les différents types d'autorisations dont fait l'objet le médicament:

« Tout médicament fabriqué industriellement, importé ou exporté, même sous forme d'échantillons, doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit ou onéreux, en gros ou au détail, d'une autorisation délivrée par l'administration dans les formes ci-après :

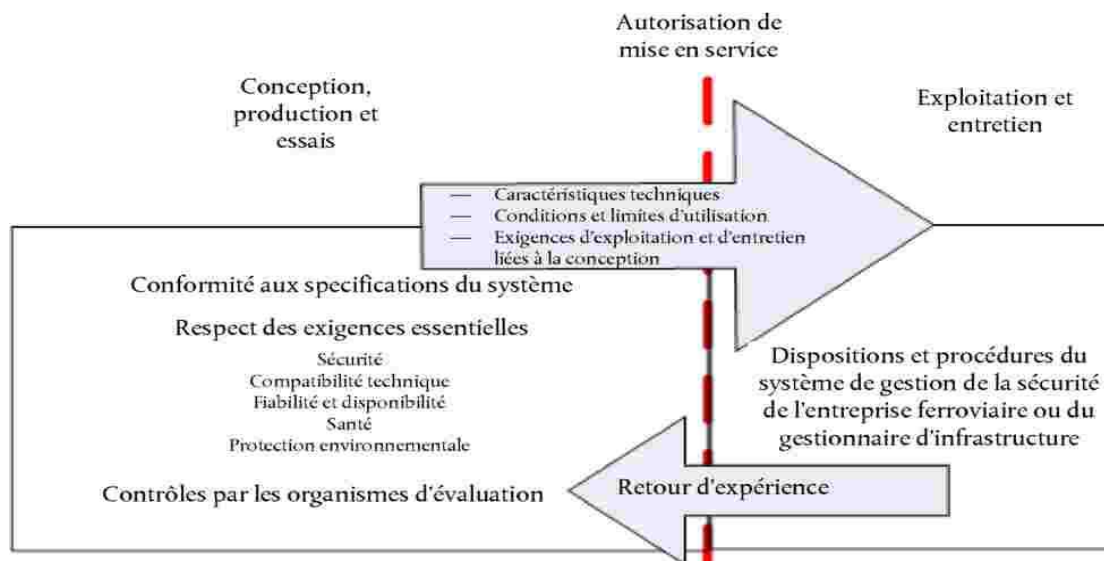
- *soit sous la forme d'une autorisation de mise sur le marché dont le numéro doit être porté sur le conditionnement secondaire de tout médicament destiné à être commercialisé ;*
- *soit sous la forme d'une autorisation spécifique dans le cas d'échantillons pour l'enregistrement des produits, pour essais cliniques, ou dans le cas des médicaments prescrits et non enregistrés au Maroc, ou dans le cas d'une utilisation temporaire de*

certaines médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié au Maroc. » [6]

Selon l'article 8 de la loi 17-04 : « *L'Autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée que si le médicament a satisfait au préalable à une expérimentation appropriée visant à :*

- 1. mettre en évidence l'efficacité du médicament ;*
- 2. garantir son innocuité dans des conditions normales d'emploi ;*
- 3. démontrer son intérêt thérapeutique ;*
- 4. établir la bioéquivalence lorsqu'il s'agit d'un médicament générique. En outre, le fabricant ou l'importateur doit justifier :*

- ✓ *Qu'il a fait procéder à l'analyse qualitative et quantitative du médicament.*
- ✓ *Qu'il dispose effectivement d'une méthode de fabrication et de procédés de contrôle de nature à garantir la qualité du produit au stade de la fabrication industrielle [4]*



L'accomplissement de ces formalités ne peut en aucun cas exempter le fabricant et/ou le titulaire de l'AMM de la responsabilité que peuvent encourir l'un ou l'autre ou les deux, en raison d'un défaut dans la fabrication du médicament ou de la constatation d'effets imprévisibles après sa mise à la commercialisation. [7]

L'analyse des dispositions du décret du 6 mai 1977 relatif à l'agrément, à l'autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques et à la publicité des médicaments spécialisés à l'officine et des spécialités pharmaceutiques, montre l'absence d'une procédure d'enregistrement spécifique aux médicaments génériques. De même, le décret de 1977, ne contient aucune disposition qui leur est propre. Cette lacune a été comblée par une simple circulaire n° 48/DMP du 10 décembre 1998 relatif à la procédure d'obtention et de réactualisation de l'autorisation de débit d'une spécialité pharmaceutique tel qu'elle a été modifiée et complétée par la circulaire n° 49/DMP, qui spécifie le cas des médicaments génériques et les modalités de constitution du dossier d'obtention de son AMM sans qu'il y ait préalablement définition de la notion du médicament générique en question. Le principe de l'AMM a connu des atténuations à travers la mise à la disposition aux malades de médicaments n'ayant pas eu leur autorisation de mise sur le marché. Il s'agit de médicaments dont l'efficacité est fortement présumée grâce aux essais cliniques réalisés. Dans ce cas, on parle de l'Autorisation Temporaire D'Utilisation ATU.

3. L'ATU : autorisation temporaire d'utilisation

L'AMM ne fait pas obstacle à l'utilisation à titre exceptionnel de certains médicaments lorsqu'ils sont destinés à traiter des pathologies graves, alors que leur efficacité est fortement présumée grâce aux essais thérapeutiques réalisés en vue de dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, et que la demande a été déposée ou que le demandeur s'est engagé à la déposer dans un délai limité. Il en est de même lorsqu'ils sont destinés à des patients atteints de maladies rares s'il n'existe pas de médicament autorisé et susceptible de se substituer à eux, ou lorsqu'ils sont importés en vue de leur prescription à des malades nommément désignés sous la responsabilité de leur médecin traitant, dès lorsqu'ils sont autorisés à l'étranger.

Dans ces conditions une autorisation temporaire d'utilisation de médicament n'ayant pas encore d'AMM peut être donnée par la DMP pour une durée limitée. On distingue deux types d'ATU :

- ✓ ATU de cohorte : concerne un groupe de patients traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique. L'autorisation est délivrée à la demande du laboratoire pharmaceutique qui doit

s'engager à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé. L'ATU de cohorte concerne des médicaments fortement présumés efficaces et d'un profil de sécurité acceptable, ayant atteint un stage avancé de leur développement.

- ✓ ATU nominative : délivrée pour un seul malade nommément désigné à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur. [8].

4. Les acteurs intervenants dans le processus de l'AMM

1) Le demandeur

L'article 19 du code du médicament et de la pharmacie précise que seul l'établissement pharmaceutique industriel aura droit à demander une AMM d'un médicament sous la responsabilité d'un pharmacien responsable autorisé[9] ;

En outre et selon l'article 12 de la même loi, l'AMM ne sera exploitée que par un seul titulaire, et dans le cas d'un transfert de titularité, l'établissement pharmaceutique industriel doit déposer un dossier de demande d'autorisation de transfert auprès du Ministère de la santé [10]

2) Le Ministère de la Santé

L'AMM requière l'intervention d'un certain nombre d'autorités consultatives et décisionnel

2.1. Le Ministre de la Santé :

Etant une décision de la plus grande importance pour la sécurité sanitaire, la mise sur le marché d'un médicament a été confiée à la plus haute autorité hiérarchique au Ministère de la Santé. [11].

Les structures du Ministère de la santé ayant la tutelle sur le médicament ont été renforcées, d'un service puis d'une division on a passé à la mise en place dès 1994 de la Direction du médicament et de la pharmacie. Selon l'article 8 du décret du 6 mai 1977 la décision du Ministre de la Santé n'est pris qu'après avoir recueilli l'avis de Commission Technique des Visas].

2.2. La Direction du Médicament et de la Pharmacie :

Fonctionnant sous la tutelle du Ministère de la Santé, la Direction du Médicament et de la Pharmacie a été créée dans l'organigramme de fin décembre 1994, mais sa naissance effective date d'avril 1996 avec la nomination d'un directeur. La DMP s'occupe des aspects organisationnels, législatifs, de contrôle et d'inspection relatifs au secteur pharmaceutique.

Selon le décret du 17 Ouadda II 1415 (21 novembre 1994) relatif aux attributions et à l'organisation du Ministère de la Santé. , la Direction est chargée :

- D'établir les normes de fabrication, de conditionnement, de circulation, de vente et de stockage des médicaments, produits pharmaceutiques et parapharmaceutiques;
- De fixer le cadre des prix des médicaments et des spécialités pharmaceutiques;
- D'assurer le contrôle technique et de qualité du médicament ;
- D'établir et de mettre à jour la liste des médicaments essentiels et en assurer le contrôle de qualité;
- D'effectuer, dans le cadre du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments, les déterminations analytiques et les essais que nécessite le contrôle des médicaments, des spécialités pharmaceutiques et objets de pansement et de tout autre article destiné à l'usage de la médecine humaine et vétérinaire, ainsi que des produits parapharmaceutiques;
- D'effectuer l'inspection des officines, des grossistes riers et laboratoires de fabrication;
- De délivrer les visas et autorisations de débit des produits pharmaceutiques;
- De gérer une banque de données techniques et économiques sur les médicaments.

Soulignons que depuis l'année 2000 la Direction du Médicament et de la Pharmacie est érigée en Service d'Etat Géré de Manière Autonome (SEGMA), en raison des problèmes de rareté des ressources et l'élévation exponentielle du coût des techniques de contrôle du médicaments. La Direction est formée de deux divisions : La Division de la Pharmacie et la Division du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments.

a. La Division de la Pharmacie

La Division de la Pharmacie est chargée d'appliquer la réglementation en vigueur en matière d'enregistrement et d'évaluation des dossiers administratifs, concernant les médicaments et les produits de santé tel que les dispositifs médicaux, les réactifs de diagnostic in vitro, les compléments alimentaire ainsi que les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle qui leur sont soumis dans le cadre de ses prérogatives.

Elle comprend trois services et cinq unités qui assurent les activités d'évaluation de dossiers d'enregistrement de médicaments et de produits de santé. Elle est également chargée de la fixation des prix des médicaments et des dispositifs médicaux de classe III ainsi que du

contrôle et de la régulation des importations et exportations des stupéfiants, des substances psychotropes et des précurseurs chimiques.

La Division de la Pharmacie octroi aux sociétés pharmaceutiques les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments, les certificats d'enregistrement des produits de santé et les autorisations nécessaires pour l'importation et l'exportation de ces produits ainsi que d'autres types d'autorisations (Essais cliniques, Dons, Publicités, Visas sanitaires, Matières premières,...) [12]

Services de la division de la pharmacie :

Service des Activités Economiques :

Les missions de ce service s'articulent autour de :

- *Etude pour la fixation des prix des médicaments après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation spécifique
- *Etude pour la fixation des prix des dispositifs médicaux classe III après l'obtention des certificats d'enregistrement
- *Etude des demandes de révision de prix, des médicaments et des Dispositifs médicaux classe III
- *Développement d'actions nécessaires à la maîtrise du coût des médicaments en rapport avec l'intérêt économique et thérapeutique
- *Constitution et gestion des informations sur les prix des médicaments ;
- *Tenue des données en matière de prix des médicaments et les Dispositifs médicaux classe III

Service des Visas Homologations et Autorisation:

Parmi les missions de ce service, on trouve :

- *Etude des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques à usage humain et vétérinaire ;
- *Etude des dossiers pour l'octroi des visas de publicité des médicaments ;
- *Etude des demandes de retrait de l'AMM ;
- *Préparation de la commission d'AMM ;
- *Secrétariat de la commission d'AMM et de la publicité des médicaments ;
- *Elaboration des AMM pour les spécialités pharmaceutiques à usage humain ;

- *Etude des dossiers de renouvellement de l'AMM (renouvellement quinquennal et toute modification touchant un ou plusieurs articles de l'AMM) ;
- *Vérification des mentions légales des médicaments au niveau des fiches qui vont être adressées aux professionnels de la santé ;
- *Enregistrement des médicaments à usage humain et vétérinaire ;
- *Constitution et gestion d'une base de données sur les médicaments ;
- *Instruction des demandes d'octroi des certificats d'importation des matières nécessaires à la fabrication des médicaments ;
- *Instruction des dossiers pour l'octroi d'autorisation de franchise des droits de douanes pour les dons des médicaments ;
- *Libération des lots des vaccins en collaboration avec la Division du LNCM ;
- *Instruction des dossiers d'homologation des produits de la puériculture ;
- *Etude des dossiers de demande d'autorisation pour mener une étude clinique au Maroc ;
- *Instruction des demandes d'autorisations de mise à la consommation d'un médicament d'origine étrangère ;
- *Membre de la commission de pharmaco-toxico-recto-matériau-vigilance ;
- *Préparation des lettres circulaires suite à la décision du Ministre de la Santé sur les avis de la commission pharmaco-toxico-recto-matériau-vigilance ;
- *Etude des dossiers de transfert de titularisé des médicaments ;
- *Délivrance d'attestations d'enregistrement et de certificats de produits pharmaceutiques.

Service des Stupéfiants :

Le Service des Stupéfiants constitue la structure spéciale prévue par les conventions universelles de 1961, de 1971 et de 1988 et dédiée à l'application des dispositions de ces conventions. Il est à ce titre, pleine compétence au regard du mouvement licite des produits placés sous contrôle international.

Ce service assure principalement une mission réglementaire :

Le suivi de l'importation, de la fabrication, de l'exportation, de la consommation des stupéfiants et des psychotropes à travers :

*La délivrance des autorisations d'importation aux pharmaciens responsables des établissements pharmaceutiques tout en veillant à satisfaire les besoins du Maroc en ces produits.

*Contribution à la disponibilité des stupéfiants, des psychotropes à des fins strictement médicales et scientifiques en établissant et en assurant le suivi des besoins annuels du Maroc en ces produits.

*Contribution à l'usage rationnel des médicaments stupéfiants et psychotropes en veillant sur l'utilisation par le corps médical des secteurs public et privé par l'octroi des carnets à souches pour la prescription des stupéfiants (Tableau B).

*Accompagnement du Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer : Contribution à l'amélioration de la prise en charge de la douleur et à une meilleure accessibilité aux opiacés.

*Contribuer à l'élaboration et à la consolidation de la législation nationale en la matière.

*Le secrétariat de la commission nationale des stupéfiants, à travers la coordination des actions de cette commission et le suivi de la mise en œuvre de la stratégie nationale de lutte anti-drogue.

*La collaboration avec les organes spécialisés des Nations Unies chargés du contrôle des drogues, notamment, l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime et l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants à travers l'établissement de rapports annuels sur l'application des traités internationaux relatifs aux drogues et de rapports sur les saisies illicites de drogues.

Unité des Dispositifs Médicaux

Assure principalement une évaluation des dossiers de demande d'autorisation des dispositifs médicaux.

Unité des Réactif à Usage de Diagnostic in Vitro :

Autres activités réalisées par l'unité des réactifs à usage de diagnostic in vitro :

*Évaluation des dossiers de demande d'autorisation des produits chimiques;

*Évaluation des dossiers de demande d'autorisation des produits de recherche;

*Évaluation des dossiers de demande d'autorisation des milieux de culture;

*Évaluation des dossiers de demande d'autorisation des contrôles qualité externe;

Unité des Compléments Alimentaires :

*L'évaluation technique et administrative des demandes d'enregistrement des compléments alimentaires et des denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière

*le secrétariat de la commission consultative d'enregistrement de ces produits,

*l'élaboration des certificats d'enregistrements

Unité des Produits Cosmétiques et d'Hygiène Corporelle

Évaluation des dossiers de demande d'autorisation des produits cosmétique et d'hygiène corporelle.

b. La Division du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments

➤ Identité juridique

Le LNCM est régi par le Décret n° 72-374 du 1er Rabi II 1394 (24 Avril 1974) qui fixe ses prérogatives au niveau **de l'article 2** :

« Le laboratoire national de contrôle des médicaments et des spécialités pharmaceutiques est chargé, sous la direction d'un pharmacien diplômé désigné par le ministre de la Santé, titulaire d'un ou plusieurs certificats universitaires d'études spéciales reconnus valables par le ministre de la santé. »

➤ Présentation des activités du LNCM

C'est une structure de pointe spécialisée dans le contrôle des médicaments (matières premières et produits finis), des dispositifs médicaux, des articles de puériculture et de tout autre article destiné à l'usage de la médecine humaine. Réputé au niveau international, le LNCM est membre du réseau

OMCL, accrédité par l'EDQM en 2007 selon la norme ISO 17025 et le guide de l'EDQM et requalifié par l'OMS en 2008, inscrit sur la liste des laboratoires officiels de l'OMS et participe aux contrôles inter laboratoires organisés par l'OMS. Le LNCM est un laboratoire de référence de la ligue arabe et membre associé à la commission de Pharmacopée Européenne au conseil de l'Europe. Membre du réseau des laboratoires nationaux européens du contrôle des médicaments à la DEQM:

➤ Participe aux contrôles inter laboratoires européens PTS ; Aux études de marché MSS;

➤ Participation et vérification des méthodes pharmacopées.

Ses activités s'articulent autour des déterminations analytiques et les essais que nécessite le contrôle des médicaments et des spécialités pharmaceutiques, objets de pansements et tout autre article destiné à l'usage de la médecine humaine, vétérinaire et contribuer à l'enseignement médio-pharmaceutique

✓ Les échantillons analysés au laboratoire proviennent :

- De la commission technique des visas.
- De l'inspection du secteur pharmaceutique (produits finis et matières premières prélevés lors de l'inspection des établissements pharmaceutiques).
- Des appels d'offres du Ministère de la Santé (contrôle de livraison).
- Des réclamations suite à un défaut de qualité de production.
- Du contrôle continu des médicaments.
- Des enquêtes nationales concernant des spécialités pharmaceutiques renfermant le principe actif objet de l'étude.
- Des homologations des dispositifs médicaux et des articles de puériculture destinés à l'enfant de 1er âge.
- Des études collaboratives coordonnées par l'EDQM (Direction Européenne de la Qualité des Médicaments) du fait de l'appartenance du LNCM aux réseaux des OMCL (Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments).
- Des études collaboratives coordonnées par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).

✓ Le LNCM est chargé également d'étudier :

- La documentation pharmaceutique, clinique et pharmaco toxicologique.
- Les bulletins d'analyses des produits finis importés.
- Les bulletins d'analyses des matières premières actives.
- Les dossiers des vaccins et sérums en vue de l'octroi d'un certificat de libération de lot.
- Les validations des procédés de fabrication et validations analytiques.

En collaboration avec la Direction de la Normalisation et de la Promotion de la Qualité (Ministère du Commerce et de l'Industrie) le LNCM procède à l'élaboration de normes marocaines relatives aux dispositifs médicaux et aux articles de puériculture destinés à l'enfant de 1er âge.

➤ Structure du laboratoire LNCM

Le LNCM comprend :

- Le service de l'assurance qualité.
- Le service des essais biologiques.
- Le service de physico-chimie.
- Le service de normalisation et des dispositifs médicaux.
- Cellule de coordination et de l'assurance qualité [13]

○ **Service de l'assurance qualité :**

Mission :

- Evaluation des dossiers techniques.
- Veille Sanitaire Suivi de la Réclamations et Vigilances

Activités :

- 1- Participation au contrôle de la qualité des appels d'offres de médicaments ;
- 2- Tenue de la liste des médicaments essentiels et contrôle de qualité les concernant ;
- 3- Inspection technique lors des ouvertures, audit des unités de fabrication et des circuits de distribution implantés au Maroc, avec prélèvement d'échantillons pour analyse te à une requête ;
- 5- Suivi permanent et mise à jour des protocoles analytiques officiels de visa ;
- 6- Etude des dossiers techniques pour le compte de la Commission Technique des Visas en s'appuyant sur les analyses des échantillons effectuées dans les services des essais physico-chimiques et biologiques ;
- 7- Etude de concordance des bulletins d'analyses avec les dossiers techniques ;
- 8-Suivi de la validation des dossiers techniques ;
- 9- Gestion des dossiers techniques ;
- 10- Normalisation des codes :
 - *des spécialités pharmaceutiques mises sur le marché Marocain public et privé et présentées aux appels d'offres internationaux.
 - * des principes actifs de médicaments par DCI (Dénomination Commune Internationale).
 - * des excipients : colorants, aromatisants, conservateurs, antioxydants....,

○ **Service des essais biologiques :**

Mission :

Contrôler sur le plan biologique des médicaments et des spécialités pharmaceutiques, des produits biologiques dérivés du sang, des objets de pansement et de tout autre article destiné à l'usage de la médecine humaine ou vétérinaire ainsi que des sérums et vaccins.

Activités :

1- Exécution des essais microbiologiques et pharmacodynamiques et contrôle par rapport aux normes de qualité avec l'objectif de fournir une base scientifique à toute décision d'ordre technique, administratif ou juridique.

2- Formalisation des résultats des tests dans des procès verbaux, analyse des anomalies constatées, et formulation de recommandation concernant les suites à donner.

○ **Service physico-chimie :**

Mission :

Contrôler sur le plan physico-chimique des médicaments et des spécialités pharmaceutiques (matières premières, conditionnement et produits finis).

Activités

1- Exécution des essais physico-chimiques au laboratoire et contrôle par rapport aux normes de qualité avec l'objectif de fournir une base scientifique à toute décision d'ordre technique, administratif ou juridique.

2- Formulation des résultats des tests dans des procès verbaux, analyse des anomalies constatées et formulation des recommandations concernant les suites à donner.

3- Constitution et gestion d'une banque de données sur le médicament à l'échelon national et international.

○ **Service de normalisation et dispositifs médicaux :**

L'activité de ce service s'articule autour de

1- La rédaction des projets de normes relatifs aux dispositifs médicaux.

2- Le contrôle des préservatifs, des dispositifs médicaux et des articles de puériculture destinés à l'enfant de 1er âge.

○ **Cellule de coordination et d'assurance qualité :**

En plus de ces quatre services il y a une cellule de coordination et d'assurance qui a pour mission essentielle la gestion du système qualité mis en place.

c. La commission technique des visas

○ **Missions**

La commission technique des visas siégeant auprès de la Direction du Médicament et de la Pharmacie, a pour mission, de donner un **avis**, au Ministre de la Santé concernant

- l'intérêt thérapeutique du médicament en vue de le mettre sur le marché tel que prévu par l'article 6 et l'article 8 du décret n° 2-76-266 du 6 mai 1977 relatif à l'agrément, à l'autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques ;
- Le retrait de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament donné selon l'article 11 dudit décret ;
- Le visa de publicité grand public d'un médicament donné, tel que prévu par l'article 20 du même décret.

○ **Membres de la commission technique des visas**

La commission d'AMM est composée des membres suivants :

- Le Directeur de la Direction du Médicament et de la Pharmacie (DMP) qui préside la commission ;
- Le Chef de la Division de la Pharmacie ;
- Le Chef de la Division du Laboratoire National du Contrôle des Médicaments ;
- Le Chef du Service des Visas Homologations et Autorisations ainsi qu'un cadre de ce service ;
- Le Chef du Service de l'Assurance Qualité ainsi qu'un cadre de ce service ;
- Les experts (médecins professeurs) parmi les prescripteurs des Centres Hospitaliers Universitaires ainsi que ceux de l'Hôpital Militaire : la désignation de ces experts se fait selon les classes thérapeutiques des médicaments programmés à être examinés par la commission. ;
- Les doyens des facultés de médecine et de la pharmacie ou leurs représentants ;
- Les Directeurs des Centres Hospitaliers Universitaires ou leurs représentants ;

Les membres de la commission sont tenus au secret professionnel en ce qui concerne les travaux de la commission, les avis émis ainsi que tout document ou information dont ils ont eu connaissance lors des réunions et ce selon l'article 6 du décret n° 2-76-266 du 6 mai 1977 relatif à l'agrément, à l'autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques.

Le même article précise que :

« Les membres de la commission ne doivent avoir aucun intérêt financier direct ou indirect même par personne interposée dans la fabrication et la commercialisation des spécialités sur lesquelles ils sont appelés à donner leur avis. »

○ **Fonctionnement**

La commission est présidée par le Directeur du Médicament et de la Pharmacie qui dirige les débats de la réunion. Le président, en cas d'empêchement, est remplacé par le vice président qui est représenté par le Chef de la Division de la Pharmacie.

Le secrétariat est assuré par le chef du service Visas Homologations Autorisations, chargé de la collecte des informations scientifiques et administratives. Au terme de la réunion, un compte rendu est rédigé par le secrétariat de la commission sous forme de procès verbal signé par les membres présents, précisant les points traités au cours de la séance et les avis retenus. Le procès verbal est envoyé au Ministre de la Santé pour validation.

5. Le circuit de l'autorisation de mise sur le marché

Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique est constitué par un dossier administratif et un dossier technique :

A. Le dossier administratif

a) Constitution du dossier administratif

Le dossier déposé à la division de la pharmacie, regroupe des informations d'ordre administratif et des renseignements sur la spécialité et sur le demandeur de l'autorisation de mise sur le marché. Le décret du 6 Mai 1977 relatif à l'agrément à l'autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques et à la publicité des médicaments spécialisés à l'officine et des spécialités pharmaceutiques, précise dans son article premier les éléments que doit

mentionner une demande d'agrément d'une spécialité pharmaceutique, renforcé par la lettre circulaire n° 48/DMP/00 du 10 Décembre 1998 qui énumère les pièces du dossier administratif avec plus de précision.

Nouveau produit sous licence :

Le dossier est constitué comme suit :

Une lettre de demande, en trois exemplaires, adressée au Ministère de la Santé, DMP ;

- L'autorisation de mise sur le marché en vigueur dans le pays d'origine de la spécialité proposée à l'enregistrement, il doit s'agir obligatoirement de la dernière version actualisée ;
- Une fiche signalétique en quinze exemplaires (compte tenu le nombre des membres de la commission technique) paraphées page par page et signée à la dernière page par le pharmacien responsable. Cette fiche signalétique doit obligatoirement mentionner l'ensemble des points figurant dans l'annexe I de la circulaire 48;
- Une note de synthèse du dossier d'expertise en quinze exemplaires
- Cinq cadres de prix accompagnés d'une attestation de prix dans le pays d'origine et une attestation de prix FOB, certifiées par les autorités compétentes;
- Cinq échantillons modèle vente ;
- Le projet d'étiquetage conforme à l'Annexe II de la circulaire 48;
- Le projet de la notice ;
- Le dossier fabricant ;
- Le dossier d'expertise pharmaceutique, toxico-pharmacologique et clinique (documentation et rapport d'expert) signé et paraphé par l'expert ;
- Le récépissé du droit fixe d'enregistrement.

Nouveau produit générique

Dans ce cas le dossier est constitué comme suit :

- Une lettre de demande, en trois exemplaires, adressée au Ministère de la Santé, DMP
- Une fiche signalétique en quinze exemplaires (compte tenu le nombre des membres de la commission technique) paraphées page par page et signée à la dernière page par le pharmacien responsable. Cette fiche signalétique doit obligatoirement mentionner l'ensemble des points figurant dans l'annexe I de la circulaire

- Une note de synthèse du dossier d'expertise en quinze exemplaires
- Cinq cadres de prix
- Le projet d'étiquetage conforme à l'annexe II de la circulaire
- Le projet de la notice
- Le dossier d'expertise pharmaceutique, toxicopharmacologique et clinique (documentation et rapport d'expert) signé et paraphé par l'expert
- Le récépissé du droit fixe d'enregistrement.
- Concernant les extensions de forme et de présentation, la circulaire ministérielle 48/DMP/00 oblige l'établissement pharmaceutique à joindre une copie d'AMM au Maroc des formes ou des présentations déjà existantes.

b) Les modalités du dépôt du dossier administratif

Le représentant de l'établissement pharmaceutique doit présenter, au bureau d'ordre, la lettre de demande en 3 exemplaires adressées au ministère de la santé, direction du médicament et de la pharmacie, dûment signée par le pharmacien responsable précisant le sujet de la demande et les pièces y jointes, l'original est consultée et paraphée par le directeur du médicament et de la pharmacie.

i. Le droit d'enregistrement

Chaque dépôt de dossier d'AMM, fait l'objet d'acquittement d'un droit fixe d'enregistrement à la régie des recettes de la Direction du Médicament et de la Pharmacie. La rémunération des services rendus par la Direction du Médicament et de la Pharmacie, au titre des prestations dispensées dans l'exercice de ses attributions est fixée par l'article premier de l'arrêté conjoint du Ministre de la Santé et du Ministre des Finances et de Privatisation n° 783-06 du 25 Rabi I 1427 (24 Avril 2006) fixant les tarifs des services rendus par la Direction du Médicament et de la pharmacie, comme suit [14] :

- Autorisation de Mise sur le Marché.....12.000 DH
- Rectification ou extension de l'AMM.....2.500 DH
- Visa de publicité pour les spécialités pharmaceutiques.....1.500 DH
- Délivrance du Visa sanitaire.....1.000 DH
- Autorisation d'importation de stupéfiants, de substances psychotropes

et de précurseurs chimiques.....250 DH

- Autorisation annuelle pour le transport des échantillons médicaux...200 DH

ii. **Réception du dossier : Bureau d'enregistrement**

En présence du représentant de l'établissement pharmaceutique le responsable du bureau d'enregistrement vérifie le contenu du dossier par rapport au Décret de 1977 et à la circulaire n° 48DMP/00 du 10 décembre 1998. Les dossiers incomplets sont irrecevables.

Une fiche de dépôt réservée à cet effet mentionnant, s'il y'a lieu, les pièces qui manquent au dossier est remplie par le responsable du bureau d'enregistrement. Cette fiche est signée conjointement avec le représentant de l'établissement pharmaceutique, qui garde une copie tandis que l'autre devra être jointe au dossier administratif.

Il faut noter que lors d'un premier dépôt d'un dossier par un nouvel établissement pharmaceutique industriel, une copie de l'autorisation définitive d'ouverture délivrée par le Secrétariat Général du Gouvernement doit être jointe au dossier administratif. Les fonds des dossiers administratifs sont répartis entre les cadres évaluateurs, qui accusent réception sur le registre. Chaque cadre sera chargé du dossier administratif durant toutes les étapes de son instruction, et ce jusqu'à l'élaboration de l'AMM et son expédition finale au service des activités économiques.

c) **Etude du dossier administratif**

Le cadre chargé du dossier doit :

- Etudier le dossier administratif en vérifiant l'authenticité des documents déposés et leur conformité administrative et scientifique ;
- Préparer la fiche de la commission selon le modèle (Cf. ANNEXE III) établi par le chef du service ;
- Noter pour chaque dossier les résultats de l'étude, les éléments qui manquent et les observations ;
- Transmettre la fiche de commission au chef de service au maximum dix jours après la date de la réception du dossier ;
- Joindre une copie de cette fiche au fond du dossier ;

- Communiquer les résultats de l'étude du dossier administratif au représentant de l'établissement pharmaceutique en lui demandant de fournir les compléments jugés nécessaires. Les compléments apportés, doivent être déposés directement au bureau du cadre chargé de la demande qui les vérifie et les joint au fond de dossier, sans oublier la mise à jour de la fiche de dépôt;
- Transmettre au fur et à mesure les fiches de la commission des dossiers jugés complets et conformes au chef du service pour vérification.

Une fois les fiches de commission sont prêtes, le chef de service est tenu de mettre à la disposition du chef de la division la liste arrêtée des nouvelles demandes d'AMM, des demandes de recours, de recépât de visas de publicité et des arrêts de commercialisation qui peuvent être examinées par la commission technique des visas.

Sur instruction du chef de la division de la pharmacie et après fixation de la date de la commission, le Chef de service des visas homologations et autorisations :

- ✓ Veille à préparer, en exemplaires suffisants, la liste définitive des nouvelles demandes d'AMM, des demandes de recours, de visas de publicité et des arrêts de commercialisation qui seront examinées par la commission technique des visas ;
- ✓ Transmet une copie de cette liste aux cadres chargés de la réception des dossiers au niveau du bureau d'enregistrement du service, pour préparer les piles des fiches signalétiques et une pile des notes de synthèses correspondantes ;
- ✓ Prépare les convocations aux membres de la commission ;
- ✓ Veille à ce que les convocations, une fois signées par le directeur du médicament et de la pharmacie, soient transmises aux destinataires aussi que les piles des fiches signalétiques correspondantes aux nouvelles demandes des AMM avec un accusé de réception.
- ✓ Remet une copie de cette liste avec une copie de la pile des fiches de la commission au chef de la division, au directeur du médicament et de la pharmacie ;
- ✓ Envoie une copie de cette liste au chef de la division de LNCM et une copie au chef de service de l'assurance qualité (LNCM).
- ✓ Veille au dépôt des piles de fiches signalétiques restantes, la pile des notes de synthèse, le SEDIM et le VIDAL à la salle de réunions de la DMP.

d) Les avis de la commission technique des visas

Conformément au décret de 1977, la commission technique des visas est tenue à émettre avis allant de l'avis favorable de la demande à l'avis défavorable.

***L'avis favorable :**

Dans ce cas un accord de principe est établi, c'est un accord partiel délivré par la Direction du Médicament et de la Pharmacie à l'établissement pharmaceutique industriel. Cet accord de principe sera transformé après déclaration de la conformité des analyses en une autorisation de mise sur le marché.

***Avis favorable assorti d'une réserve :**

L'objet de la réserve est communiqué à l'établissement pharmaceutique industriel demandeur qui devra s'employer à y répondre. Quand la réserve est levée, l'accord de principe est élaboré. L'AMM sera délivrée après conformité des analyses par le LNCM. Il convient de signaler une nouvelle disposition du code du médicament et de la pharmacie concernant les réserves qui peuvent être émises par l'administration, il s'agit de l'article 9 :

« L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament importé peut être subordonnée à la visite du site de fabrication par des inspecteurs de la pharmacie.

Cette visite a pour objet de s'assurer que le médicament dont l'importation est envisagée est fabriqué en conformité avec des règles de bonnes pratiques de fabrication équivalentes à celles en vigueur au Maroc»[6]

***Ajournement :**

L'ajournement de l'examen du dossier par la commission technique des visas peut être demandé pour complément d'étude ou d'expertise. Dès lors l'établissement pharmaceutique est tenu à fournir les compléments nécessaires permettant la poursuite du processus d'enregistrement de son médicament.

*** Refus :**

Le refus de la demande d'octroi d'AMM est motivé et communiqué par la DMP à l'établissement pharmaceutique concerné. Ce dernier a la possibilité d'introduire un recours qui avec les arguments nécessaires répondant aux motifs ayant justifié le refus.

*** Les recours :**

Comme pour toute décision administrative, l'administré dispose d'un recours gracieux qui est obligatoirement préalable à un recours contentieux.

❖ *Le recours gracieux :*

L'article 13 du décret du 6 Mai 1977, précise que :

« Les recours gracieux formés contre les décisions de refus, de suspensions ou de retrait de l'agrément sont soumis pour avis à la commission dans les conditions prévues au articles 6 et 7. » [15]

❖ *Le recours contentieux :*

En cas de rejet du recours gracieux, la personne qui se considère lésée par la décision du Ministre de la Santé peut intenter un recours en annulation pour excès de pouvoir devant la juridiction administrative compétente dans les conditions normales. Le délai de recours en annulation pour excès de pouvoir est de 60 jours. Il commence à courir à partir de la date de notification de la décision administrative qui fait suite au recours gracieux. [15]

B. Le dossier technique

a. Constitution du dossier technique

L'article 2 du décret du 6 Mai 1977 précise le contenu du dossier appelé à l'époque « dossier d'expertise » décrivant le mode et les conditions de fabrication de la spécialité, les techniques de contrôle des matières premières et du produit fini, les contrôles en cours et les résultats, les comptes rendus des essais physicochimiques, toxicologiques et biologiques et le compte rendu des essais cliniques. La mise en vigueur de l'instruction de la circulaire 49/DMP/00 du 18 juillet 2003 a pallié les lacunes dudit décret, puisque l'autorité a intégré de nouveaux éléments dans la constitution du dossier technique tout en respectant son intérêt, qui est de ressortir la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité de l'emploi.

• **Cas des spécialités pharmaceutiques destinées à l'importation**

Dans le cas d'une demande d'AMM d'une spécialité destinée à l'importation, le dossier technique initial comporte les éléments qui suivent :

- Une copie de la demande d'AMM déposée à la division de la pharmacie avec le cachet du bureau d'ordre et comportant l'accusé de réception de la Division de la pharmacie ;
- Une copie de la fiche signalétique ;

- La documentation chimique, pharmaceutique et biologique (DCP) ;
- Le certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP) s'il y a lieu et le Drug Master File (DMF) du ou des principes actifs ;

Le rapport de l'expert sur la documentation chimique, pharmaceutique et biologique ;

- Les documents relatifs à la validation du procédé de la fabrication ;
- Les études de stabilité effectuées sur le produit fini et le principe actif ;
- En ce qui les parties séparées, l'établissement pharmaceutique industriel est tenu de déposer les documents ci-après :
 - ✓ Le contrôle du produit fini et la composition unitaire;
 - ✓ Le certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP) s'il y a lieu et le Drug Master File (DMF) présenté dans un classeur ;
 - ✓ Les documents de la validation analytique.

Rappelons que le DMF est un document renfermant des informations sur le mode de préparation d'une substance active médicamenteuse et sur la qualité de celui-ci.

Il est obtenu par le fabricant de cette substance active, il sert alors à expliquer la façon dont a été fabriquée la substance active et à permettre aux experts de vérifier la qualité de cette substance.

Un DMF comporte en général une partie ouverte = accessible à l'acheteur de la substance active, et une partie fermée = uniquement accessible aux autorités qui examinent le DMF pour déterminer la qualité de la substance.

Partie fermée contient les informations les plus confidentielles, relevant du savoir-faire particulier de l'entreprise. [16]. un DMF n'est jamais évalué en tant que tel : il est toujours déposé en même temps qu'une demande d'AMM et est donc évalué à chaque fois.

Le Certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP) sert également à décrire la fabrication d'une substance active et la qualité de celle-ci. Dans ce cas, le produit est évalué une seule fois (avec révisions) par la DEQM (Direction Européenne de la Qualité du Médicament), et le produit doit se conformer aux exigences de la monographie de la Pharmacopée Européenne.

- **Cas des spécialités pharmaceutiques destinées à la fabrication locale.**

S'agissant de la demande d'AMM dans le but d'une fabrication locale d'une spécialité pharmaceutique, le LNCM exige le dépôt des éléments suivants à savoir :

- Une copie de la demande d'AMM déposée à la division de la pharmacie avec le cachet du bureau d'ordre et comportant l'accusé de réception de la Division de la pharmacie ;
- Une copie de la fiche signalétique
- Une documentation chimique, pharmaceutique et biologique : La DCP
- Le certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP) s'il y a lieu et le Drug Master File (DMF) du ou des principes actifs ;
- Le rapport de l'expert sur la documentation chimique, pharmaceutique et biologique ;

Pour les nouvelles molécules, les nouvelles associations et les produits biologiques similaires, le dossier initial doit comporter également :

- La documentation toxicologique et pharmacologique ;
- La documentation clinique ;
- La documentation virologique pour les produits biologiques et les produits issus de la biotechnologie ;
- Le rapport d'expert signé, daté, avec le Curriculum Vitae pour chacune des documentations.

b. Les modalités du dépôt du dossier technique

Le dossier technique du dossier de demande d'AMM est déposé et traité au sein du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments. Généralement, l'étude du dossier technique initial est lancée juste après réception du procès verbal de la commission technique des Visas par la Division du LNCM.

Notons que le dossier technique selon les nouvelles procédures du LNCM se répartie en 2 parties :

- Le dossier technique initial
- Les parties séparées

➤ **Le dossier technique initial**

✓ **La réception :**

La réception du dossier technique initiale est assurée par l'unité centrale de réception et d'enregistrement (UCRE/ Service Assurance Qualité) au niveau de la salle de réception du LNCM, parallèlement au dépôt du dossier administratif. Le représentant de l'établissement pharmaceutique présente au responsable de réception une copie de la demande d'AMM avec le cachet du bureau d'ordre et comportant l'accusé de réception de la division de la pharmacie et le récépissé du droit de paiement, ce dernier à l'aide d'une check-list vérifie l'intégralité des pièces fournies. Après réception des documents, les parties séparées des produits destinés à l'importation sont remis aux services techniques pour évaluer la faisabilité de l'analyse. Ces derniers accusent réception sur le registre du dossier technique des spécialités à usage humain, tandis que le dossier initial et les documents de fabrication des produits importés sont remis aux pharmaciens évaluateurs pour évaluation.

✓ **L'étude du dossier technique initial et délais à respecter :**

Après chaque commission technique des visas, le LNCM transmet les rapports d'évaluation des dossiers techniques à la division de la pharmacie dans un délai ne dépassant pas 15 jours, selon les référentiels qui suivent :

Les Pharmacopées en vigueur (principalement la Pharmacopée Européenne) ;

Les Normes ICH ;

Les Directives de l'OMS ;

Les Directives Européennes ;

Les BPF ;

Les circulaires ministérielles.

Concernant les produits destinés à l'importation, et lorsque le dossier technique initial fut jugé complet, le pharmacien évaluateur remplit une fiche : « Avis sur l'évaluation d'un dossier déposé dans le cadre de demande d'AMM ».

S'il s'avère que le dossier est à compléter, l'évaluateur est tenu de remplir une fiche de « Complément d'informations sur le dossier technique » qui sera communiqué au représentant de l'établissement pharmaceutique industriel. Le délai pour traiter tout type de complément est de 3 semaines à partir de la date de son dépôt.

Après l'étude de faisabilité de l'analyse par les services techniques et l'évaluation des pharmaciens évaluateurs, les dossiers sont retournés à la salle de dépôt des dossiers techniques (SDDT) dans l'attente de la réception des échantillons pour l'analyse.

Lorsque le dossier technique initial d'un produit destiné à la fabrication locale est jugé complet, les établissements pharmaceutiques industriels seront tenus de respecter un délai de 9 mois exigé par la circulaire ministérielle 49/DMP/00 pour compléter les dossiers initiaux et déposer les échantillons accompagnés des validations, à compter de la date de l'accord de principe du prix. Des dérogations à cette circulaire peuvent être acceptés si les établissements pharmaceutiques présentent des justificatifs de dépassement de délai sous forme de courrier adressé au chef de la division du LNCM avant expiration du délai des 9 mois, dépassé ce délai aucune dérogation n'est acceptée quelque soit le justificatif présenté.

Dans le cas de des spécialités pharmaceutiques importés, après évaluation du dossier initial, des dossiers de validation du procédé de fabrication ainsi que l'étude de faisabilité de l'analyse, deux courriers seront adressés aux établissements pharmaceutiques concernés juste après la réunion de la commission technique des visas :

- *Un courrier de validation émanant des services techniques est à récupérer auprès du secrétariat du LNCM ;

- *Un courrier sur les évaluations récupéré en même temps que l'accord de principe auprès de la division de la pharmacie.

A partir de la date de ces courriers, un délai de 9 mois est accordé aux établissements pharmaceutiques pour compléter le dossier initial et déposer les échantillons pour analyse, accompagné de tous les éléments nécessaires de l'analyse mentionnés sur le courrier du LNCM.

Si aucune réponse n'est reçue ou si la réponse s'est avérée insuffisante à l'égard des courriers du LNCM, une réunion se tiendra avec les représentants des établissements pharmaceutiques pour prendre une décision définitive. Les établissements pharmaceutiques dont les délais de demandes d'AMM sont dépassés, doivent déposer au LNCM la lettre de demande visée par la division de la pharmacie et n'auront pas à redéposer de dossiers initiaux. Un nouveau courrier de réévaluation leur sera adressé.

✓ Le dépôt des échantillons :

Les échantillons et les documents à déposer sont énumérés comme suit :

- Une lettre de demande d'analyse en 3 exemplaires adressées à Monsieur le chef de la division du LNCM et comportant le cachet du bureau d'ordre ;
- L'accord de principe délivré par la division de la pharmacie ;
- Le bulletin d'analyse du lot à contrôler dûment signé par le pharmacien responsable et sur lequel figurent les dates de fabrication, péremption et le numéro de lot de concordance avec celui de l'échantillon déposé ;

Les échantillons du produit fini pour analyse, ayant une validité restante supérieure à 3 mois, doivent être présentés en modèle vente sinon l'établissement pharmaceutique sera tenu de présenter un projet de packaging avec notice. Ils devront être en quantité suffisante pour effectuer au moins deux fois les analyses telles qu'elles sont décrites au niveau du dossier technique en respectant les tests généraux de la pharmacopée en vigueur y compris les tests de recherche des produits de dégradation. Cependant, le LNCM se réserve le droit de demander des quantités supplémentaires d'échantillons en cas de besoin.

Les substances de référence du principe actif pour l'analyse de la matière première et du produit fini (deux étalons primaires pour l'identification et pour le dosage du principe actif) et les étalons des différentes impuretés mentionnées au niveau du DMF et de la monographie de la pharmacopée européenne en vigueur.

Un échantillon de matière première active présenté dans 3 flacons étanches (pour le contrôle de l'humidité, les solvants résiduels et les autres tests)

En quantité suffisante pour effectuer 3 fois les analyses telle qu'elles sont décrites au niveau du DMF, du CEP et la pharmacopée retenue comme référentiel par le laboratoire. Cet échantillon doit être accompagné de son bulletin d'analyse dûment signé par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique autorisé au Maroc, ce dernier est tenu à s'engager à n'utiliser que la matière première active de même origine que l'échantillon déposé. Le bulletin d'analyse doit comporter également l'adresse du site de fabrication.

La réception se fait au niveau de la salle de réception, elle est assurée par la cellule de gestion et de suivi des échantillons SGST, le personnel de cette cellule doit s'assurer de l'intégralité des éléments suscités et de vérifier si l'étiquetage concorde bien avec les documents

accompagnant ces échantillons et les exigences du LNCM résumées dans une fiche de réception. Après la réception, les échantillons seront enregistrés dans un registre approprié, puis un numéro d'enregistrement va leur être accordé dans le but de classer les produits finis dans l'échantillothèque. Les autres éléments précités vont être répartis sur les services techniques pour expertise analytique, le produit fini restant à l'issue des analyses sera stocké pour une durée de 6 mois à compter de la date de la conformité.

✓ **La commission d'envoi des résultats:**

Les résultats des évaluations et les analyses des échantillons seront présentés respectivement sous forme de procès verbaux et de rapports d'essais destinés à la cellule de gestion et de suivi des échantillons. Ces documents seront collectés auprès des services concernés préalablement à la commission d'envoi. La commission d'envoi des résultats se tient hebdomadairement au sein du LNCM.

Au cours de ses réunions, les résultats les procès verbaux des pharmaciens évaluateurs (Service Assurance Qualité) et les rapports d'essai (services techniques) seront discutés puis validés sous forme d'une lettre de conformité destinée à la division de la pharmacie. Cette lettre de conformité est une pièce maîtresse dans l'agrément de la demande d'autorisation de mise sur le marché. [17]

➤ **Les validations et parties séparées**

Conformément à la circulaire N° 49 DMP/00, et après notification de l'accord de principe de l'autorisation de mise sur le marché et l'accord de principe du prix, le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique concerné est tenu de fournir au LNCM, suite à un rendez-vous pris auprès du responsable de la réception et dans un délai de neuf mois, les documents relatifs aux validations du procédé de fabrication exigés pour les produits fabriqués localement à savoir :

Des échantillons en quantité suffisante du premier lot industriel qui sera mis sur le marché ;

- Une copie du dossier de lot de fabrication et de conditionnement des deux premiers lots industriels (ou 2 lots pilotes et un lot industriel) ;
- Une copie des dossiers de contrôle du produit fini et de la matière première comportant :
- Les protocoles détaillés des analyses, les spécifications et les normes ;

- Le protocole, le dossier analytique et les résultats de validation des méthodes d'analyse ;
- Les bulletins d'analyse des matières premières (excipients et articles de conditionnement) et du produit fini incluant le bulletin d'analyse du ou des principes actifs contrôlés localement selon la monographie en vigueur et le bulletin d'analyse du fabricant du principe actif ;
- Le dossier analytique du premier lot industriel ;
- Le protocole, le dossier analytique et les résultats du test de dissolution pour les formes orales sèches ainsi que le profil de dissolution comparatif avec la spécialité princeps pour les génériques.
- Le protocole de validation du procédé de fabrication, le dossier analytique, ainsi que les résultats obtenus sur au moins deux lots pilotes (dont la taille représente au moins 10% du lot industriel) et le premier lot industriel et qui seront complétés par la suite par les résultats des deux lots industriels suivants :
- En matière de stabilité du produit fini, en plus des résultats présentés dans le dossier pharmaceutique initial, une étude de stabilité locale de confirmation doit être entamée sur les lots industriels fabriqués localement, Le dossier à déposer doit comporter :
 - ✓ le protocole de l'étude de stabilité locale selon les normes ICH et qui doit préciser la taille du lot, le calendrier et le lieu de l'étude, les spécifications et les méthodes de contrôles validées, et la nature du conditionnement primaire ;
 - ✓ les résultats de stabilité sur au moins 3 mois, en temps réel et dans les conditions accélérées, au moins sur le premier lot industriel. Les compléments des résultats périodiques devront être déposés au LNCM tous les six mois.
 - ✓ Les dossiers analytiques des contrôles périodiques et les cahiers de paillasse doivent accompagner tous les résultats validés par le pharmacien responsable ;
 - ✓ La conclusion de l'expert sur la durée de validité à la fin des études de stabilité.

Notons que les compléments des résultats des études de stabilité de confirmation doivent être accompagnés des dossiers analytiques et des copies des cahiers de paillasse.

Le délai pour traiter les dossiers des validations du procédé de fabrication pour une spécialité à la fabrication locale est de 60 jours.

Concernant les parties séparées, exigées aux établissements pharmaceutiques après la mise en vigueur de la circulaire 49, il s'agit d'une copie de certaines parties du dossier technique initial -décrites dans la circulaire suscitée- utilisées par les services techniques d'analyse (le service des essais physico-chimiques et le service des essais biologiques).

- Le contrôle du produit fini, la composition unitaire et les spécifications à libération et à péremption approuvées au niveau du dossier initial ;
- Le CEP s'il y a lieu et le DMF du ou des principes actifs ;
- Les documents de validations analytiques à savoir :
 - Le protocole, dossier analytique et résultats de validation des méthodes d'analyses au niveau du produit fini ;
 - Le protocole, dossier analytique et résultats de validation du dosage du principe actif et des impuretés (lorsque le principe actif n'est pas décrit au niveau d'une pharmacopée).

Pour les médicaments importés, les parties séparées et les documents relatifs aux validations analytiques et au procédé de fabrication doivent figurer dans le dossier technique initial.

c. Le suivi de l'AMM

L'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique n'est pas un sauf-conduit pour l'industrie pharmaceutique [18]. Un suivi permanent après la commercialisation assuré par le système national de pharmacovigilance et l'inspection de la pharmacie, ayant pour but de veiller sur la sécurité de l'utilisation des médicaments et garantir le respect des dispositions des textes législatifs et réglementaires. Le titulaire de l'AMM doit faire un suivi de son côté, par le biais des mises à jour, des réactualisations quinquennales et par la déclaration de transfert et d'arrêt de commercialisation aux autorités compétentes.

➤ Le suivi de l'AMM par le titulaire

✓ Les mises à jour de l'AMM

L'Article 13 de la loi 17-04 précise que :

«Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de faire connaître, sans délai, à l'administration, tout élément nouveau entraînant ou susceptible d'entraîner une modification ou un complément aux éléments d'une autorisation de mise sur le marché et

notamment toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes du pays d'origine »

Le règlement a mis le titulaire de l'AMM dans l'obligation de signaler à l'autorité tous les éléments qui entraînent ou qui peuvent entraîner une modification des données du dossier de l'AMM

En effet, l'AMM sanctionne un processus d'évaluation scientifique sur la base d'un dossier dont les données sont minutieusement étudiées. Ce dossier, si l'AMM est accordée, se transformera en un véritable cahier de charges auquel le titulaire doit se conformer. Toute modification nécessite une nouvelle demande auprès de l'autorité de régulation laquelle appréciera si le ratio bénéfice/risque est maintenu. En pratique, ce sont les méthodes de fabrication et les techniques de contrôle des matières premières, des produits intermédiaires et finis qui changent le plus souvent et ce en fonction du progrès scientifique et technique dans ce domaine.

Le titulaire est donc tenu de déposer un dossier de demande d'AMM complet si le changement touche un ou plusieurs articles de l'autorisation de mise sur le marché, tel une extension de présentation et extension de forme

Dans le cas des autres mises à jour, un dossier allégé comportant les justificatifs nécessaires se rapportant à la modification doit être présenté pour l'étude.

Des échantillons peuvent être demandés par la division du LNCM, si l'étude constate que la modification peut toucher la qualité, l'efficacité ou la sécurité du produit.

Enfin, le titulaire de l'AMM est dans l'obligation de notifier toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes du pays où la spécialité est commercialisée.

Ces obligations sont de mise tout au long de période de validité de l'AMM qui est de cinq ans.

✓ Le renouvellement de l'AMM

L'AMM n'est pas donnée pour une durée illimitée, elle est renouvelable tous les cinq ans.

L'article 17 du décret du 6 Mai 1977 dispose que : « *le renouvellement quinquennal de l'agrément d'une spécialité pharmaceutique, déjà agréée, est accordé par le ministre de la santé publique sur simple demande du fabricant ou de l'importateur, accompagnée d'une demande de Prix publique Maroc, cette demande doit être déposée trois mois avant*

l'expiration de l'agrément. » [10]. Par conséquent, le renouvellement de l'AMM ne se fait pas par tacite reconduction. Le demandeur doit attester qu'à sa connaissance, aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à l'appui de sa demande d'autorisation. Une documentation chimique pharmaceutique et biologique complète et actualisée doit être mise à disposition des évaluateurs du service Assurance Qualité de la Division du LNCM. En cas de conformité, une lettre est communiquée à la Division de la Pharmacie déclenchant la phase de l'établissement d'une nouvelle AMM réactualisée.

✓ Le transfert de l'AMM

L'industrie du médicament n'est pas épargnée par les phénomènes de regroupements et de scissions. Une autorisation de mise sur le marché qui change de titulaire ne pourra être exploitée si elle n'est pas transférée conformément à l'**Article 12** de la nouvelle loi : *«Tout changement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est subordonné à une autorisation de transfert délivrée par l'administration»*. Le bénéficiaire du transfert de l'autorisation se trouve soumis aux mêmes obligations que le titulaire initial.

✓ L'arrêt de commercialisation :

Il peut être demandé par le titulaire de l'AMM, généralement il s'agit des cas où le détenteur de l'AMM rencontre des difficultés techniques, problèmes d'approvisionnements de matière première. Le code du médicament et de la pharmacie évoque ce cas dans l'**article 15** alinéas 7 *« L'autorisation peut être également retirée par l'administration sur la demande justifiée du titulaire. Le retrait est effectué après appréciation des justificatifs produits et évaluation de l'impact du retrait sur l'approvisionnement du marché. »*. [7]

Pour les spécialités importées ou fabriquées sous licence, l'arrêt de commercialisation peut être demandé suite à l'arrêt de la commercialisation de la même spécialité dans le pays d'origine. La demande d'arrêt de commercialisation doit passer obligatoirement par la Commission Technique des Visas qui, tenant compte du besoin des prescripteurs et de l'intérêt au sein de l'arsenal thérapeutique de la spécialité pharmaceutique concernée, va donner son avis d'expertise sur la demande.

➤ Le suivi de l'AMM par les autorités compétentes

✓ Suspension et retrait de l'AMM

Dans le cadre de ses fonctions de police sanitaire, le Ministre de la Santé peut suspendre et même retirer une autorisation de mise sur le marché. [19]

➤ **La suspension de l'AMM**

L'objectif de la suspension étant d'interdire rapidement le débit de la spécialité suspectée selon deux cas de figure [7]

* Le premier est régi par l'**article 14** du code du médicament et de la pharmacie qui renvoie aux situations où une spécialité peut présenter un danger pour la santé publique, le ministre de santé, dans ce cas, est habilité à suspendre sans aucun délai l'autorisation.

« Dans le cas où l'usage d'une spécialité autorisée est susceptible de présenter un danger pour la santé publique, le ministre de la santé peut, à titre préventif et par décision motivée, suspendre l'autorisation et interdire la vente de la spécialité jusqu'à décision définitive. Celle-ci doit intervenir dans un délai de six mois et après que le titulaire ait été invité à fournir ses explications, faute de quoi l'autorisation est retirée de plein droit. La décision de suspension ou de retrait de l'autorisation peut faire l'objet de toutes mesures de diffusion jugées nécessaires par l'administration. »

*Le deuxième cas est régi par l'**article 15**, il concerne toutes les autres situations où il n'y a pas urgence, dans ce cas le Ministre doit préalablement solliciter l'avis de la commission technique des visas.

« L'autorisation est retirée ou suspendue par L'administration, selon les modalités prévues par voie réglementaire, lorsqu'il est établi :

- 1. Que l'effet thérapeutique fait défaut ou que la spécialité ne permet pas d'obtenir les résultats thérapeutiques escomptés ;*
- 2. Que la spécialité n'a pas la composition qualitative ou quantitative déclarée sans préjudice de l'application des sanctions prévues par les textes en vigueur relatifs à la répression des fraudes ;*
- 3. Que les contrôles sur les matières premières ou les produits en cours de fabrication ou, le cas échéant, sur la spécialité finie ne sont pas effectués ;*

4. Que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'assure plus l'approvisionnement normal du marché pendant une durée continue de 6 mois ou ne respecte pas les dispositions législatives et réglementaires en vigueur en matière de stocks de sécurité ;

5. que le retrait de l'autorisation a été prononcé comme peine accessoire à une condamnation judiciaire pour infraction aux dispositions de la présente loi ;

6. Que le titulaire de l'autorisation n'a pas procédé à la commercialisation du produit dans un délai de 12 mois à partir de la date d'obtention de l'autorisation. Ce délai peut être prorogé exceptionnellement par l'administration sur justificatifs. »

➤ **Le retrait de l'AMM :**

La décision de retrait n'intervient qu'après un délai de 6 mois, si le titulaire, dont l'AMM est suspendue, n'a pas pu fournir les explications nécessaires. Les motifs du retrait sont identiques à ceux énumérés pour la suspension. Lorsqu'une autorisation est suspendue ou retirée, le fabricant doit faire cesser la distribution et la délivrance au public de sa spécialité article 10 CMP :

« Lorsque l'autorisation est suspendue ou retirée, le fabricant ou l'importateur doit prendre toutes les dispositions, notamment auprès des détenteurs de stocks, en vue de faire cesser la distribution et la dispensation de sa spécialité. »

Le retrait concerne aussi les échantillons médicaux gratuits et les médicaments destinés à l'export. Au terme de l'opération du rappel du lot ou des lots incriminés, le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique est tenu de déposer une copie du rapport final du déroulement du rappel comportant un bilan comparatif des quantités distribuées et récupérées. Le LNCM à son tour transmettra un courrier explicatif à la partir plaignante.

✓ **Le visa sanitaire**

Aux termes de la loi n° 13-89 relative au commerce extérieur promulguée par le dahir n°1-91-261 du 13 Joumada I 1413 (9 novembre 1992), telle quelle a été modifiée et complétée par la loi n° 37-93 promulguée par le dahir n°1-94-259 du 4 moharrem 1415 (14 juin 1994), la loi n° 3-96 promulguée par le dahir n° 1-97- 63 du 4 Chaoual 1417 (12 février 1997) les importations et les exportations de biens et services sont libres sous réserve des limites prévues par la présente loi et par toute autre législation en vigueur lorsqu'il s'agit de

sauvegarder la moralité, la sécurité et l'ordre publics, la santé des personnes ou de protéger la faune et la flore, le patrimoine historique, Archéologique et artistique national ou de préserver la position financière extérieure du pays.

Toutes les spécialités pharmaceutiques et les matières premières actives destinées à l'usage exclusivement pharmaceutique agréées, admises à l'importation sont soumises à l'obtention d'un visa sanitaire délivrée par le ministère de la santé, institué par le décret de juin 2000.

Cette mesure a été instaurée en tant que mesure d'accompagnement de la libération, de la mondialisation et du démantèlement douanier.

Elle est toujours en vigueur d'après l'article 22 de la loi 17-04.

Elle répond au système de certification de commerce international préconisé par l'O.M.S. Conformément aux dispositions de l'article premier de la loi n° 13-89 relative au commerce extérieur et à celles de l'article 22 de la nouvelle loi ,le visa sanitaire a été instauré dans le but de:

- *Renforcer le dispositif de contrôle de qualité et de traçabilité des médicaments et des matières premières en amont.

- *Contrôler l'origine et la provenance.

- *Garantir la sécurité des consommateurs et de contrecarrer les importations illicites et la contre façon sont exemptés de ce visa sanitaire :

- L'importation de matière première active par les établissements pharmaceutiques pour leur propre usage (Article 1 du décret n° 2-00-411 du 19 Rabi I 1421 (22 juin 2000)

- Les médicaments non autorisés sur le marché marocain, destinés sur prescription médicale à l'usage personnel. Leur importation sera soumise à une autorisation de mise à la consommation délivrée par le ministère de la santé.

- Les médicaments apportés par les voyageurs y compris les touristes, à usage personnel sur prescription médicale. (Article 4 du décret n° 2-00-411 du 19 Rabi I 1421 (22 juin 2000)) [20]

Outre le suivi au sein de l'administration, d'autres mesures s'ajoutent pour renforcer la veille et la sécurité sanitaire. La vigilance dans ce cas prend un aspect direct et large aussi bien pour le fabricant, le détenteur, le répartiteur, le dispensateur que pour le prescripteur.

✓ La gestion des réclamations

La cellule de veille sanitaire (réclamation et vigilance) fait partie du service assurance qualité. Elle a pour mission le traitement des réclamations et le suivi de l'ensemble des accidents. L'accident est une présomption d'un défaut de qualité d'un médicament au niveau de sa matière première ou de son article de conditionnement par rapport à son dossier d'AMM. Un accident peut surgir :

- D'un défaut de conditionnement ou d'étiquetage
- Défaut de conformité aux spécifications (aspect, coloration, odeur, absence d'effets thérapeutiques)
- Anomalie liée à une contamination.

La cellule reçoit l'ensemble des signalements d'accidents survenus sur le territoire national, qui peuvent émaner de différents personnes : particuliers, médecins, pharmaciens, Division de l'Approvisionnement, délégations du Ministère de la Santé... le signalement est présenté sous forme de réclamation adressée au directeur du médicament et de la pharmacie accompagné de l'échantillon incriminé, il sont réceptionnés et inscrit sur le registre des réclamations.

Une fiche de réclamation sera remplie et adressée au directeur de la Direction du Médicament et de la Pharmacie, qui va décider de l'action à suivre.

Selon l'ampleur du signalement on distingue deux cas de figure :

○ La réclamation nécessite une enquête urgente

Des pharmaciens inspecteurs seront envoyés sur le site de production dans le but d'élucider les causes du défaut de qualité, en vérifiant tout le circuit depuis la réception de la matière première jusqu'au stockage du produit fini et son contrôle de qualité. Ils procèdent à une vérification du dossier de fabrication par rapport au dossier d'AMM et au prélèvement des échantillons des lots incriminés, des échantillons de matière première accompagnés de leurs bulletins d'analyse et des substances de référence. Tous ces éléments seront présentés au Service Assurance Qualité du LNCM pour étude et analyse.

○ La réclamation ne nécessite pas d'enquête :

Dans ce cas, un courrier préparé par le LNCM et signé par le chef de la division est envoyé au pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique concerné, lui demandant de faire parvenir dans les sept jours qui suivent :

L'échantillon incriminé et son bulletin d'analyses;

Le dossier de fabrication et de conditionnement du lot, le cas échéant ;

Les échantillons des lots avant et après le lot posant problème et leur bulletin d'analyses ;

L'échantillon de la matière première active et son bulletin d'analyses;

Les substances de référence munies des bulletins d'analyses.

Le pharmacien responsable sera convié à une séance de travail avec le chef de division du LNCM et les inspecteurs. A la lumière des discussions et de l'étude des documents présentés, une décision sera prise.

La décision devra être approuvée par le directeur de la DMP, ensuite l'information sera communiquée à l'établissement pharmaceutique par la DP.

En cas de suspension, une levée de celle-ci ne peut être obtenue que sur la base d'une lettre de conformité établie par le LNCM et suite à la mise en place d'actions correctives. Les rappels de lots seront réalisés, sous la responsabilité du pharmacien responsable conformément à l'article 117 du code du médicament et de la pharmacie, par mailing d'alerte. Ce mailing fera l'objet d'une large diffusion : Conseil National d'Ordre National des Médecins ; Conseil National d'Ordre des Pharmaciens ;

Fédération Nationale des Syndicats des Pharmaciens d'officine du Maroc ;

Conseil d'Ordre des Pharmaciens Grossistes et Répartiteurs ;

Division de l'approvisionnement.

Le code du médicament et de la pharmacie via son article, oblige le pharmacien responsable à déclarer aux autorités compétentes tout accident ou incident susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique, de suspendre la distribution du ou des lots incriminés et de procéder à leur rappel du marché. En cas de non respect de ces décisions, le pharmacien responsable ainsi que toute personne relevant de l'organe de gestion, d'administration, de direction ou de surveillance de l'établissement pharmaceutique concerné qui ordonne sciemment la commercialisation d'un lot de médicaments susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique seront passible d'une amende 100,000 à 1000,000 de dirhams. Est punie des mêmes peines toute personne se livrant à la vente ou à la distribution de médicaments impropres à la consommation conformément à l'article 150 de la loi 17-04. [21]

A cet effet, le présent projet de décret a été élaboré par le ministère de la santé, en concertation avec les institutions nationales représentatives des établissements pharmaceutiques industriels, conformément à la loi n° 17-04 précitée et aux règles internationales communément admises dans le domaine de l'enregistrement des médicaments, en vue de leur commercialisation.

Enfin, ce décret abrogera les dispositions réglementaires en vigueur se rapportant au même objet, à savoir celles du titre premier du décret n° 2.72.266 du 6 mai 1977 relatif à l'agrément, à l'autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques et à la publicité des médicaments spécialisés à l'officine et des spécialités pharmaceutiques, tel qu'il a été modifié et complété.

**Chapitre 2 : Le nouveau décret du 5
août 2015 « décret N 2-14-841 »
relatif à l'AMM**

A. Objectif du décret

la note de présentation rédigée par le ministère de la santé explique l'objectif de ce nouveau décret : l'autorisation de mise sur le marché, d'un médicament constitue l'étape décisive dans la commercialisation d'un médicament, fabriqué localement ou importé, ainsi qu'une reconnaissance officielle de son innocuité et efficacité par l'autorité publique compétente, la loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie, l'a posée comme une règle de base et l'a entourée de certaines conditions , toute en renvoyant à la voie réglementaire le soin de déterminer les modalités d'octroi de cette autorisation, de son transfert, de sa suspension et de son retrait.

B. Les nouvelles dispositions de la loi 17-04

1. Constitution du dossier de la demande

a- la demande écrite

Selon le bulletin officiel N°6388, Une demande écrite dument signée par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique industriel demandeur, doit répondre aux conditions prévues à l'annexe 1 du présent décret :

*La lettre de demande d'AMM doit être établie en 6 exemplaires dont un exemplaire original. Les exemplaires de la lettre de demande, le formulaire de dépôt, une copie du formulaire annexé à la demande ainsi qu'un CD-ROM ou DVD comprenant le dossier d'AMM «Module 1 et les documents l'accompagnant, Modules 2, 3, 4 et 5» doivent être présentés dans une enveloppe plastifiée transparente.

*Le CD-ROM ou DVD doit être fourni dans un boîtier et doit être étiqueté. Chaque document du module 1, ainsi que les documents l'accompagnant doivent être agrafés et présentés dans des pochettes plastifiées et regroupées dans une chemise en plastique. Le module 1 et les documents l'accompagnant, le module 2 et la version électronique du dossier d'AMM doivent être présentés séparément dans des chemises à rabats identifiées. Les modules 2 et 3 ainsi que la partie Contrôle Qualité, peuvent être présentés sous plusieurs volumes qui doivent être présentés en classeur ou reliés par reliure spirale ou thermocollée, rangés dans des boîtes à archives.

Les boites a archives peuvent être de taille 9, 12 ou 16 cm.

*Les étiquettes doivent être établies en respectant la police « Comic sans MS », selon les modèles ci-dessous

*Les étiquettes des boîtes à archives doivent être apposées sur une face et sur le côté.

Etiquette de face :

_ Feuille A4 :

_ Titre (écriture taille 20)

_ Texte (écriture taille 16)

Etiquette de côté :

Tailles 9, 12 ou 16 cm comportant les mêmes mentions de l'étiquette de face.

Les couleurs des étiquettes sont précisées au niveau du tableau ci-dessous.

L'administration se réserve le droit de demander des exemplaires complémentaires si nécessaire.

La demande doit comporter :

1. Le nom ou raison sociale de l'établissement pharmaceutique industriel demandeur ainsi que son siège social;
2. Le nom du médicament, son dosage, sa forme pharmaceutique et sa ou ses présentations.

Dans le cas où le nom proposé pour la commercialisation du médicament, est un nom de fantaisie, la dénomination commune du médicament inscrite à la ou les pharmacopée (s) en vigueur au Maroc doit figurer en caractères apparents en dessous du nom de fantaisie. Ce dernier ne doit pas se confondre avec la dénomination commune.

Sans préjudice des dispositions législatives et réglementaires relatives à la propriété industrielle et commerciale, le nom de fantaisie proposé doit permettre d'éviter toute confusion avec d'autres médicaments, et ne pas induire en erreur sur la qualité ou les propriétés du médicament.

Lorsqu'une dénomination commune internationale de la substance active du

Médicament est recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé, elle doit être obligatoirement utilisée.

S'il s'agit d'un médicament homéopathique, le nom commercial doit être la dénomination usuelle de la ou des souches homéopathiques, en se référant à la ou aux pharmacopées en vigueur, lorsque cette dénomination y figure, suivie du degré de dilution ;

3. La dénomination commune de la substance ou des substances actives du médicament;

4. La précision que le médicament sera fabriqué localement ou importé sous forme de produit fini, en vrac ou sous forme de produit intermédiaire.

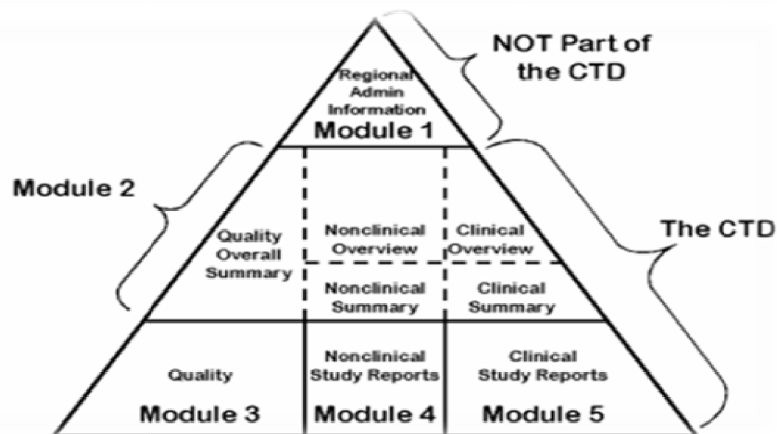
La demande doit également indiquer s'il s'agit :

- d'un médicament de référence, d'un médicament générique, d'un médicament biologique, d'un médicament biologique similaire, d'un médicament immunologique, d'un produit homéopathique ou radio pharmaceutique.
- d'une extension d'un dosage, d'une forme ou d'une présentation d'un médicament déjà autorisé.
- d'un recours suite à un premier refus d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

b- dossier technique commun

La présentation du document technique commun est applicable à toutes les demandes d'autorisation de mise sur la marche introduite en vue de l'octroi de l'autorisation de mise sur la marche.

Les documents du dossier d'AMM « Format CTD » sont présentés en 5 Modules :



Module 1 : Dossier administratif,

Module 2 : Résumés de qualité, non cliniques et cliniques,

Module 3 : Qualité (Informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques),

Module 4 : Rapports non cliniques,

Module 5 : Rapports d'études cliniques.

Les documents exigent par l'article 2 du décret n° 2-14-841, relatif à l'Autorisation de Mise sur le Marche d'un médicament à usage humain, sont joints au Module 1.

Les lignes directrices des ICH relatives à la qualité, l'innocuité et l'efficacité des médicaments à usage humain doivent être prises en compte.

Concernant la partie qualité (chimique, pharmaceutique et biologique) du dossier, toutes les monographies, y compris les monographies générales et les chapitres généraux des Pharmacopées en vigueur sont applicables.

Pour suivre l'évaluation du rapport bénéfice/risque, toute nouvelle information ne figurant pas dans la demande d'origine, toute modification des données du dossier et toute information de pharmacovigilance sont transmises à l'administration.

L'administration se réserve le droit de demander tout document nécessaire selon le type de produit.

Module 1 : Renseignements d'ordre administratif

Ce module doit comprendre les éléments suivants :

a. Formulaire de demande (annexe I)

Le médicament qui fait l'objet de la demande est à identifier par son nom et le nom de la ou des substance(s) active(s), ainsi que par la forme pharmaceutique, la voie d'administration, le dosage et la présentation.

Le demandeur indique son nom et son adresse, le nom et l'adresse du ou des fabricants et des sites impliqués aux différents stades de la production (incluant le fabricant du produit fini et le ou les fabricants de la ou des substances actives).

Sont annexées aux renseignements administratifs du formulaire de demande :

- Une copie des autorisations de fabrication pour les produits importés
- La liste des pays où une autorisation de mise sur le marché a été accordée ;
- La liste des pays où une demande d'autorisation de mise sur le marché a été présentée.

b. Information sur le produit

- Résumé des caractéristiques du produit (annexe II)
- Notice (annexe III) et Etiquetage (annexe IV)

Le projet d'étiquetage du conditionnement extérieur, du conditionnement primaire ainsi que le projet de Notice sont fournis en langue arabe et française.

- Echantillons : Le demandeur fournit un échantillon ou des maquettes du conditionnement primaire, du conditionnement extérieur, des étiquetages et des notices pour le médicament concerné.

c. Informations concernant les experts

d. Exigences spécifiques pour différents types de demandes

f. Information sur la pharmacovigilance

- ✓ Plan de pharmacovigilance

Le système de pharmacovigilance prévu par le demandeur doit être décrit

- ✓ Plan de gestion de risque :

Le plan de gestion de risque est exigé pour les molécules innovantes, les médicaments bio-similaires et les médicaments dont la substance active a présenté auparavant un problème de sécurité d'emploi. Ce plan doit comporter l'ensemble des activités de pharmacovigilance et d'interventions qui permettent de mieux identifier, caractériser, prévenir et minimiser les risques d'un médicament et de surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation.

Sont joints au module 1 les éléments exigés par l'article 2 du décret d'AMM à savoir :

- ✓ La quittance de paiement de la rémunération du service rendu par la DMP.
- ✓ Le certificat des Bonnes Pratiques de Fabrication pour les produits importés.
- ✓ Le contrat de délégation d'une ou de plusieurs opérations de fabrication, de contrôle, de conditionnement,
- ✓ L'autorisation de mise sur la marche dans le pays d'origine pour les produits sous licence,
- ✓ Le certificat de produit pharmaceutique pour les produits sous licence.
- ✓ La traduction de l'AMM du pays d'origine en langue française et tout autre document accompagnant le Module 1 rédigé dans une autre langue que l'arabe ou le français.

Module 2 : Résumés de qualité, non cliniques et cliniques

Ce module doit comporter les éléments avec la numérotation suivante :

2.1. Table globale des matières

2.2. Introduction

2.3. Résumé global de la qualité

2.3. S Substance Active (Nom(s), Fabricant(s))

- 2.3. S.1 Information Générale (Nom, Fabricant)

- 2.3. S.2 Synthèse

- 2.3. S.3 Caractérisation

- 2.3. S.4 Contrôle de la substance active

- 2.3. S.5 Normes ou substances de référence

- 2.3. S.6 Conditionnement et système de fermeture

- 2.3. S.7 Stabilité

Il est à préciser que le certificat de conformité à la pharmacopée européenne (CEP) est accepté, s'il comporte notamment la déclaration d'accès au CEP avec engagement et les annexes s'il y a lieu,

Le CEP :

- Certifie que la qualité d'une substance est correctement contrôlée par la monographie de la Ph. EUR + tests additionnels si nécessaire (CEP Qualité)
- Garantit la conformité avec la monographie générale Produits à risque TSE (CEP TSE)
- Ne remplace pas un certificat d'analyse

Plusieurs types de CEPs

- CEP Chimie (monographies spécifiques)
- CEP TSE
- CEP double (Chimie + TSE)
- CEP Plantes
- CEPs pour les PA, mais aussi pour certains excipients (Gélatine, Acide Stéarique, Foetal Bovin Sérum,...etc.)

2.3. P Produit fini (NOM, DOSAGE ET FORME)

- 2.3. P.1 Description et composition du produit fini
- 2.3. P.2 Développement pharmaceutique
- 2.3. P.3 Fabrication (s)
- 2.3. P.4 Contrôle des excipients
- 2.3. P.5 Contrôle du produit fini
- 2.3. P.6 Normes ou substances de Référence
- 2.3. P.7 Conditionnement et système de fermeture
- 2.3. P.8 Stabilité

2.3. A Annexes

- 2.3. A.1 Installations et équipements (médicaments biologiques uniquement)
- 2.3. A.2 Evaluation des agents adventices au regard de la sécurité
- 2.3. A.3 Excipients

2.3. R Informations Régionales

➤ Résumé non-clinique

- ❖ Aspects généraux
- ❖ Format et présentation

➤ Généralités Cliniques

- ❖ Avant-propos
- ❖ Table des matières
- ❖ Discussion détaillée du contenu des sections cliniques
- ❖ Justification du développement du produit
- ❖ Résumé des études biopharmaceutiques
- ❖ Résumé des études de pharmacologie clinique
- ❖ Résumé de l'efficacité clinique
- ❖ Résumé de la sécurité clinique
- ❖ Conclusions sur les bénéfices et risques
- ❖ Références dans la littérature

- **Résumé écrit non clinique et sous forme de tableaux**
 - ❖ Résumé non clinique écrit
 - ❖ Introduction
 - ❖ Présentation générale des attributs
- **Résumé écrit de pharmacologie**
 - ❖ Résumé
 - ❖ Pharmacodynamie primaire
 - ❖ Pharmacodynamie secondaire
 - ❖ Pharmacologie de sécurité
 - ❖ Interactions pharmacodynamiques
 - ❖ Discussion et conclusions
 - ❖ Tables et figures
- **Résumé de pharmacologie sous forme de tableaux**
- **Pharmacocinétique**
 - ❖ Résumé
 - ❖ Méthodes analytiques et rapports de validation
 - ❖ Absorption
 - ❖ Distribution
 - ❖ Métabolisme (comparaison inter-espèces)
 - ❖ Excrétion
 - ❖ Interactions pharmacocinétiques (non-cliniques) Autres études pharmacocinétiques
 - ❖ Discussion et conclusions
 - ❖ Tables et figures
- **Résumé de la pharmacocinétique sous forme de tableaux**
- **Toxicité**
 - ❖ Résumé
 - ❖ Toxicité par administration simple
 - ❖ Toxicité par administration réitérée
 - ❖ Ecotoxicité

- ❖ Carcinogénicité
- ❖ Toxicité dans la reproduction et le développement
- ❖ Tolérance locale
- ❖ Autres études de toxicité
- ❖ Discussion et conclusions
- ❖ Tables et figures
- **Résumé de la toxicologie sous forme de tableaux**
- **Résumé des études biopharmaceutiques et des méthodes analytiques associées**
 - ❖ Données et aperçu
 - ❖ Résumé des résultats des différentes études individuelles
 - ❖ Annexes
- **Résumé des études pharmacologiques cliniques**
 - ❖ Données et aperçu
 - ❖ Résumé des résultats des différentes études individuelles
 - ❖ Comparaison et analyse des résultats des différentes études individuelles
 - ❖ études spécifiques
 - ❖ Annexes
- **Résumé de l'efficacité clinique**
 - ❖ Données et aperçu sur l'efficacité clinique
 - ❖ Résumé des résultats des différentes études individuelles
 - ❖ Comparaison et analyse des résultats des différentes études individuelles :
 - ✓ Les populations d'étude
 - ✓ Comparaison des résultats de l'efficacité de toutes les études
 - ✓ Comparaison des résultats des sous-groupes
 - ❖ Analyse de l'information clinique relative aux doses recommandées
 - ❖ Persistance des effets sur l'efficacité et/ou la tolérance
 - ❖ Annexes
- **Résumé de la sécurité clinique**
 - ❖ Exposition au médicament :

- ✓ Plan global d'évaluation de la sécurité et revue de la littérature des études de sécurité
- ✓ Mesure de l'exposition globale
- ✓ Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques de la population d'étude
- ❖ événements indésirables
 - ✓ Analyse des événements indésirables
 - ✓ Revue de la littérature
- ❖ Evaluations du laboratoire clinique
- ❖ Signes vitaux, constatations physiques et autres observations liées à la sécurité
- ❖ Sécurité dans les sous-groupes et dans les différentes situations
 - ✓ Critères d'inclusion
 - ✓ Critères d'exclusion
 - ✓ Interactions médicamenteuses
 - ✓ Utilisation en grossesse et allaitement
 - ✓ Surdosage
 - ✓ Usage abusif du médicament
 - ✓ Sevrage et effet rebond
 - ✓ Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines ou une altération des fonctions mentales
- ❖ Données post commercialisation
- ❖ Annexes
- **Références bibliographies**
- **Synopsis des différentes études**

Module 3 : Qualité (informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques)

Ce module contient dans ordre :

3.1. Table des matières

3.2. Corps de données (Contenu : principes et exigences fondamentaux)

3.2. S Substance active (nom, Fabricants)

3.2. S.1 Information générale :

- Nomenclature
- Structure
- Propriétés Générales

3.2. S.2 Fabrication :

- Fabricant (s)
- Description du procédé de fabrication et des contrôles en cours
- Contrôle des matières
- Contrôle des étapes critiques et des produits intermédiaires
- Validation et/ou évaluation de procédé
- Développement du procédé de fabrication

-3.2. S.3 Caractérisation

- Elucidation de la structure et d'autres caractéristiques
- Impuretés

- 3.2. S.4 Contrôle de la substance active

- Spécification
- Procédures analytiques
- Validation de procédures analytiques
- Analyses de lots
- Justification de la spécification

- 3.2. S.5 Normes ou substances de référence

- 3.2. S.6 Conditionnement et système de fermeture

- 3.2. S.7 Stabilité

- Résumé et conclusions concernant la stabilité
- Protocole de stabilité post autorisation et engagement en matière de

Stabilité

- Données sur la stabilité

3.2. P Produit fini (NOM, DOSAGE FORME)

- 3.2. P.1 Description et composition du produit fini

- 3.2. P.2 Développement pharmaceutique

- Constituants du produit fini :
 - Substance active
 - Excipients
- Produit fini :
 - Développement de la formulation
 - Surdosages
 - Propriétés physico-chimiques et biologiques
- Développement du procédé de fabrication
- Conditionnement et système de fermeture
- Attributs de la qualité microbiologique
- Compatibilité

- 3.2. P.3 Fabrication

- Fabricant(s)
- Formule de fabrication du lot
- Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations
- Contrôles des étapes critiques et des intermédiaires
- Validation et/ou évaluation de procédé

Les dossiers des lots de fabrication et de conditionnement des lots de validation à la fabrication locale Doivent être déposés.

- 3.2. P.4 Contrôle des excipients

- Spécifications
- Procédures analytiques
- Validation des procédures analytiques
- Justification des spécifications
- Excipients d'origine humaine ou animale
- Excipients nouveaux

- 3.2. P.5 Contrôle du produit fini

- Spécification(s)
- Procédures analytiques
- Validation des procédures analytiques
- Analyses de lots
- Caractérisation des impuretés
- Justification de spécification(s)

-3.2. P.6 Normes ou substances de référence

- 3.2. P.7 Conditionnement et système de fermeture

- 3.2. P.8 Stabilité

- Résumé et conclusion en matière de stabilité
- Protocole de stabilité post autorisation et engagement en matière de stabilité
- Données concernant la stabilité

3.2. A Annexes

- Installations et équipements (médicaments biologiques uniquement)
- Evaluation des agents adventices au regard de la sécurité
- Excipients

3.2. R Informations régionales

- ❖ Programme de validation des procédés pour le médicament
- ❖ Dispositif médical
- ❖ Certificat(s) de conformité

- ❖ Médicaments contenant ou utilisant, dans le procédé de fabrication, des matières d'origine animale et/ou humaine
- ❖ (procédure EST - encéphalopathies spongiformes transmissibles)

3.3 Références bibliographiques

S- Substance active	Partie ouverte	Partie fermée
S-1 Informations générales Nomenclature+ structure + propriétés générales	✓	
S-2 Fabrication - Identification du fabricant + description résumée du procédé - Description détaillée du procédé - Contrôle des matières utilisées et des intermédiaires de synthèse - Identification et contrôle des étapes critiques	✓	✓ ✓ ✓
S-3 Caractérisation Évidence de la structure + autres caractéristiques Les impuretés	✓ ✓	✓
S-4 Contrôle du PA Spécifications justifiées + méthodes d'analyse validées + analyse de lots	✓	
S-5 Étalons ou matériels de référence	✓	✓
S-6 Stabilité	✓	

Module 4 : Rapports non-cliniques



Les industries sont appelés à fournir le Module 4 qui comporte dans l'ordre :

4.1 Table des matières

4.2 Rapports d'études

➤ 4.2.1 Pharmacologie

- Pharmacodynamie primaire
- Pharmacodynamie secondaire
- Pharmacologie de sécurité
- Interactions pharmacodynamiques

➤ 4-2-2 Pharmacocinétique

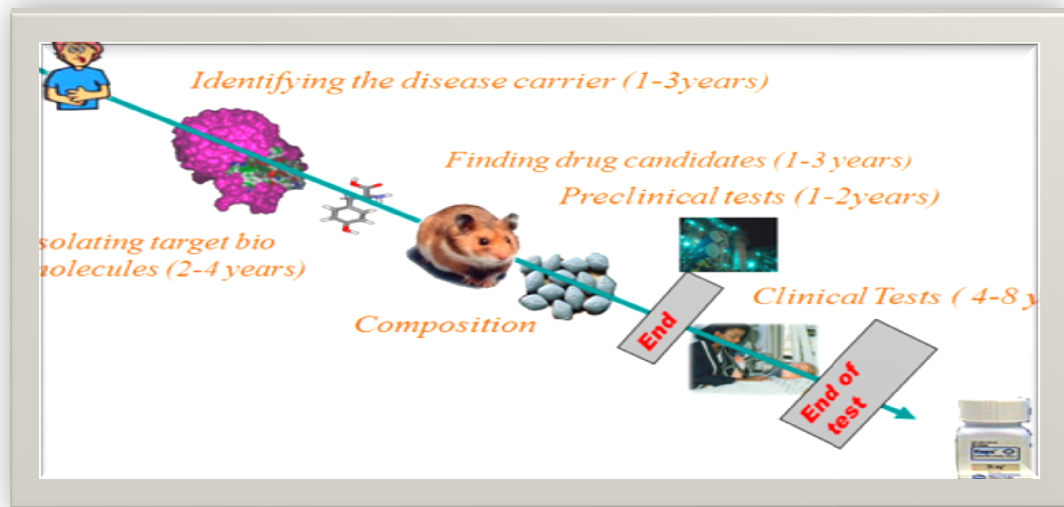
- Méthodes analytiques et rapports de validation (si des rapports distincts sont disponibles)
- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Excrétion
- Interactions pharmacocinétiques (non clinique)
- Autres études pharmacocinétiques

➤ 4.2.3 Toxicologie

- Toxicité a dose unique

- Toxicité a doses répétées
- Ecotoxicité :
 - ✓ In vitro
 - ✓ In vivo
- Cancérogénicité :
 - ✓ Des études à long terme
 - ✓ Des études à court ou moyen terme
 - ✓ D'autres études
- Toxicité dans la reproduction et le développement
 - ✓ Fertilité et le développement embryonnaire précoce
 - ✓ Développement embryon - fœtal
 - ✓ Développement prénatal et post-natal
 - ✓ Etudes dans lesquelles la descendance (jeunes animaux) est traitée et /ou Ultérieurement évaluée.
- Tolérance locale
- Autres études de toxicité (si disponible)
 - ✓ Antigénicité
 - ✓ Immunotoxicité
 - ✓ Etudes mécanistiques
 - ✓ Dépendance
 - ✓ Métabolites
 - ✓ Impuretés
 - ✓ Autres
- Les méthodes d'études pré-cliniques :

➤ **Le screening :**



Le screening consiste, à analyser les effets d'une molécule injectée à un animal à travers le crible d'un certain nombre de tests. C'est une méthode exhaustive, lente, qui associe la modulation moléculaire "Drug design" et l'exploration pharmacologique systématique.

➤ **La pharmacologie expérimentale :**

Le nouveau produit existe avec des propriétés physico-chimiques strictement définies. On en dresse sa carte d'identité pour garantir ultérieurement sa reproduction à l'identique. Des essais d'efficacité sont alors réalisés sur des systèmes moléculaires inertes, sur des cellules et cultures de cellules et enfin sur l'animal.

➤ **La toxicologie :**

Depuis plusieurs années, les tests de toxicologie imposés par cette étape s'affinent de plus en plus ; ils permettent d'améliorer la prévision des effets secondaires des futurs médicaments. Les tests élaborés sur les cellules ou sur l'animal renseignent sur les risques de mutagenèse, de tératologie et de toxicité des organes cibles.

➤ **La pharmacocinétique et le métabolisme du médicament :**

Essais sur l'animal : Malgré les controverses sur les expérimentations animales, l'utilisation de l'animal reste indispensable pour évaluer les nouvelles molécules car, aujourd'hui, aucune méthode n'offre le même degré de fiabilité et d'acceptabilité.

Ainsi, le devenir du médicament est étudié dans l'organisme animal, notamment son absorption, son métabolisme, sa distribution par la circulation sanguine ou lymphatique, son élimination. Lorsque les résultats sur l'animal le permettent et seulement après examen complet par les autorités administratives, ces expérimentations peuvent débuter chez l'Homme.

➤ **Les méthodes alternatives :**

L'objectif de ces méthodes est de remplacer les modèles animaux par des préparations in vitro pour tester de nouvelles substances médicamenteuses aussi bien en toxicologie qu'en pharmacocinétique ou métabolisme. La mise au point de tests sur des cultures de cellules humaines provenant de divers organes et tissus permet ainsi d'apprécier plus directement leur toxicité pour l'Homme.

Ces nouvelles stratégies, alternatives, raccourcissent la durée des études, limitent les dépenses consacrées à la recherche et développement de nouvelles molécules et réduisent le nombre d'animaux sacrifiés. Cependant, si ces méthodes sont plus économiques en temps, en argent et en vies animales, elles ne peuvent pas se substituer totalement aux expérimentations menées sur animal entier.

4.3 Références bibliographiques

Module 5 : Rapports des études cliniques

Ce module comporte :

5.1 Table des matières des rapports d'études cliniques

5.2 Liste de toutes les études cliniques sous forme de tableau

5.3 Rapports d'études cliniques

- Rapports d'études biopharmaceutiques :
 - Rapports d'études de biodisponibilité
 - Rapports d'études comparatives de biodisponibilité et de bioéquivalence.
 - Rapports d'études de corrélation In vitro — In vivo
 - Rapports de méthodes de bio-analyse et d'analyse

- Rapports d'études en matière de pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains.
 - Rapports d'études sur la fixation protéique dans le plasma
 - Rapports d'études de métabolisme hépatique et d'interaction
 - Rapports d'études utilisant d'autres biomatériaux humains
- Rapports d'études pharmacocinétiques chez l'homme
- Rapports d'études de pharmacocinétique et de tolérance initiale chez des sujets sains.
 - Rapport d'études de pharmacocinétique et de tolérance initiale chez des patients
 - Rapports d'études de pharmacocinétique de facteurs intrinsèques
 - Rapports d'études de pharmacocinétique de facteurs extrinsèques
 - Rapports d'études de pharmacocinétique de la population
- Rapports d'études de pharmacodynamie chez l'homme :
 - Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/ pharmacodynamie chez des sujets sains.
 - Rapports d'études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique/ pharmacodynamie chez des patients.
- Rapports d'études d'efficacité et de sécurité :
 - Rapports d'études cliniques contrôlées pertinentes pour l'indication invoquée.
 - Rapports d'études cliniques non contrôlées
 - Rapports d'analyses de données issues de plus d'une étude (y compris des analyses intégrées formelles, des méta-analyses et des analyses relais).
- Rapports sur l'expérience après mise sur le marché
- Formulaires de rapport de cas et des listes individuelles de patients

5.4 Références dans la littérature.

Le dossier doit comporter en outre :

✚ le certificat de bonnes pratiques de fabrication délivré à l'établissement pharmaceutique industriel producteur par les autorités compétentes du pays où le médicament est fabriqué, lorsqu'il s'agit d'un médicament importé.

✚ l'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine, accompagnée du Certificat de Produit Pharmaceutique, lorsqu'il s'agit d'un médicament sous licence.

✚ La décision de refus d'autorisation de mise sur le marché du médicament intervenue éventuellement dans un ou plusieurs pays, autres que le pays d'origine, comportant les motifs du refus, et ce lorsqu'il s'agit d'un médicament sous licence .

✚ Le contrat de sous-traitance relatif à la fabrication du médicament s'il s'agit d'un médicament dont la fabrication est sous traitée.

Les essais cliniques chez l'homme se déroulent en 4 phases :

✓ Les essais de phase I

Les essais cliniques de la phase I sont les premières administrations à l'homme d'un nouveau produit, succédant la phase préclinique chez l'animal. Ces essais correspondent aux :

- Etudes de tolérance ayant pour objectif la détermination de la gamme des doses et les modes d'administration du médicament qui soient bien tolérées par l'espèce humaine.
- Etudes de pharmacodynamie tendant à préciser le mécanisme d'action pharmacologique du produit, en fonction des doses administrées et des concentrations plasmatiques du médicament et de ses éventuels métabolites.
- Etudes de pharmacocinétique décrivant le devenir du médicament et son éventuel métabolisme dans l'organisme humain ainsi que sa cinétique d'élimination.

Il convient aussi d'explorer les différentes voies d'administration du médicament.

Ces essais sont effectués chez les sujets volontaires sains, hommes et femmes. Ils sont en général sans bénéfice individuel direct, et ils ne peuvent être réalisés que dans un lieu équipé de moyens matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent. Les informations apportées par ces premiers essais chez l'homme sont capitales pour assurer en phases II et III le développement du médicament chez des malades afin d'arriver à une évaluation satisfaisante du rapport bénéfice / risque du nouveau produit [13].

L'évaluation d'un produit en oncologie ne peut pas être faite sur le schéma «classique» du fait de la toxicité des produits évalués. Ainsi, la phase I n'inclura pas des volontaires sains contrairement aux pathologies classiques, mais des malades pour lesquels plus aucune thérapeutique éprouvée ne peut être proposée [22].

✓ Les essais de phase II

Cette phase importante a pour but essentiel la détermination de la dose efficace chez le malade. Ces essais sont réalisés sur un certain nombre de patients présentant la maladie que le médicament est sensé traiter. Ils visent à établir l'efficacité du futur médicament, pour la première fois, sur les humains. Elle se divise en deux étapes :

-La phase IIA a pour but de confirmer chez l'homme les propriétés pharmacologiques observées chez l'animal. Cette phase étudie les propriétés pharmacodynamiques du produit et vise à compléter la connaissance de la pharmacocinétique.

Les sujets inclus dans cette phase sont généralement un petit nombre homogène (homogénéité des sujets en âge, sexe et gravité de la maladie).

- La phase IIB a pour but de montrer l'efficacité du nouveau médicament chez des patients présentant la maladie étudiée. Cette phase vise à déterminer la posologie efficace et à identifier les effets indésirables à court terme. Elle inclut un petit nombre homogène de sujets malades souffrant de l'affection visée [16].

✓ Les essais de phase III

A cette étape, le médicament commence à être bien connu et il est envisagé de le donner à un plus grand nombre de patients pour confirmer le rapport efficacité/ tolérance.

Ainsi pourront être déterminées les précautions d'emploi chez les personnes à risques et les interactions avec d'autres produits associés. Les essais de phase III sont en général des essais randomisés, comparatifs, en double aveugle, contre produit de référence ou placebo. Selon le type de molécules, ces essais peuvent couvrir plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients.

Lorsque les phases I, II et III sont franchies avec succès, leurs données vont être résumées dans le dossier présenté aux autorités de santé pour recevoir l'approbation officielle [16].

✓ Les essais de phase IV

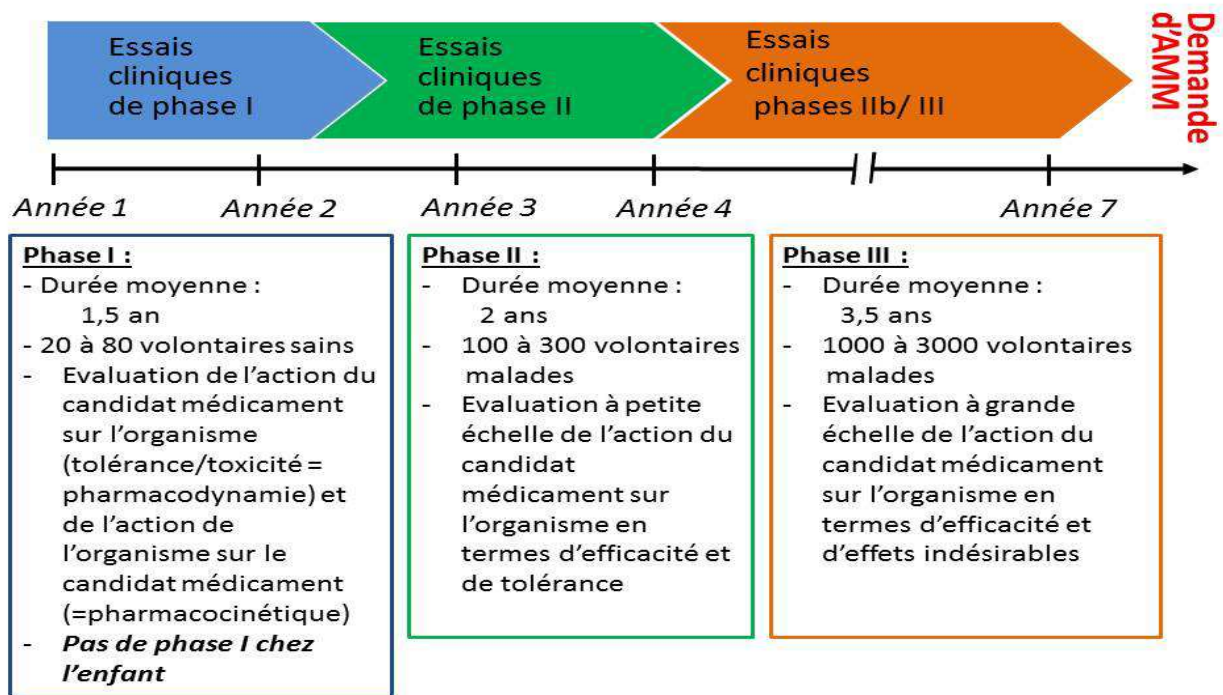
Ce sont toutes les études réalisées après commercialisation d'un médicament dans les indications de l'AMM. Ces études permettent de rechercher des effets indésirables, les facteurs de risque susceptibles de modifier l'efficacité de la substance ou de déclencher un effet indésirable, de connaître l'observance, de comparer plusieurs médicaments dans des conditions naturelles d'utilisation.

Elles s'adressent aux malades présentant la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué. Ce sont souvent des études à très grande échelle, qui entrent dans le cadre de la pharmacovigilance [16].

Ce processus de recherche pharmaceutique est très long et se caractérise par un risque très élevé d'échec.

Selon PhRMA, sur 5.000 molécules testées en phase préclinique, seuls cinq candidats médicaments feront en moyenne l'objet de tests cliniques. Au bout du processus, seul un de ces cinq candidats sera finalement approuvé. D'après le graphique ci-après, 75 molécules sur 100 réussissant les essais cliniques de phase I aboutissent à la phase II, 30 molécules à la phase III, et 23 à la mise effective sur le marché.

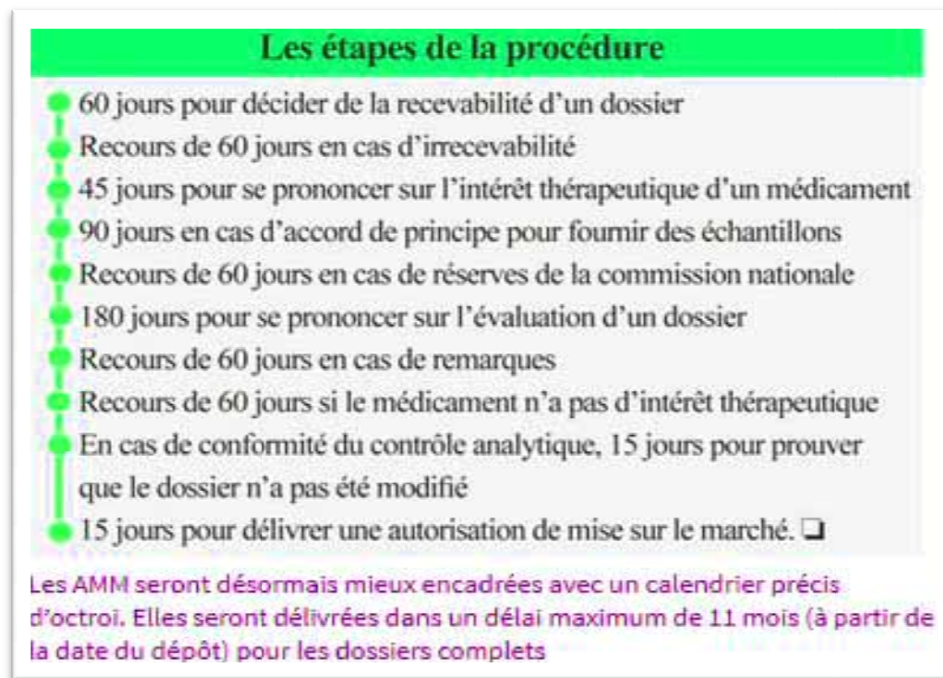
Au Maroc, force est de constater l'absence d'un cadre juridique approprié aux essais cliniques. Ce vide juridique est actuellement comblé par l'attachement aux déclarations et chartes internationales dans ce domaine, au droit pénal, à l'éthique et la déontologie médicale et pharmaceutique, ainsi qu'à la circulaire de 1997 et les procédures administratives.



Développement clinique des médicaments

2. La notion de recevabilité du dossier

Instruction du dossier de la demande d'autorisation de mise sur le marché selon la note de présentation du ministère de la santé :



Article 11

Le dossier est considéré recevable dans un délai maximum de 60 jours après vérification de sa complétude et de l'authenticité des documents le composant.

« Cependant dans le décret précédent (décret N2-72-266) ce délai dépassait 90 jours, contre remise d'un récépissé, sans compter la prorogation de 60 jours en cas de mesure d'instruction complémentaire que le ministre juge nécessaire. ».

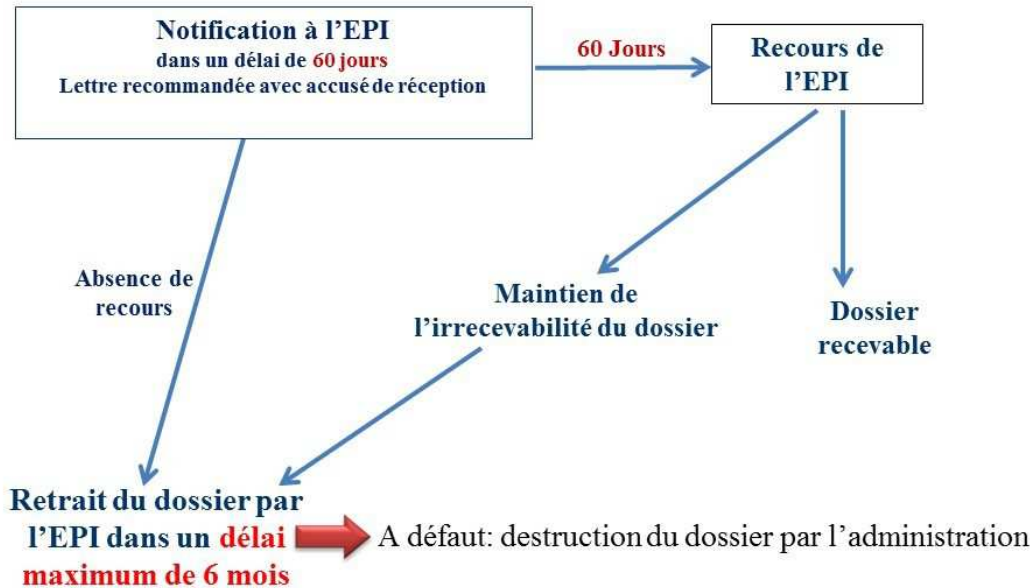
Article 12

Lorsque le dossier de demande est jugé irrecevable, l'établissement pharmaceutique industriel en est informé dans le délai prévu à l'article 11 ci-dessus, par lettre recommandée avec accusé de réception, exposant les motifs de l'irrecevabilité.

L'établissement peut introduire un recours auprès du ministre de la santé contre la décision d'irrecevabilité, dans un délai n'excédant pas 60 jours à compter de la date de réception de la lettre précitée.

« Auparavant ce recours ne pouvait être introduit qu'après 3 mois. »

Cas d'Irrecevabilité d'un dossier



En cas de maintien de la décision d'irrecevabilité ou d'expiration du délai de recours, l'établissement concerné est appelé à retirer le dossier dans un délai de 6 mois, à défaut il sera procédé à la destruction dudit dossier.

Article 13

Lorsque le dossier de demande est jugé recevable, l'établissement pharmaceutique industriel en est informé par écrit. Le ministère de la santé dispose d'un délai de 45 jours, à compter de la date de notification de la recevabilité, pour se prononcer sur l'intérêt thérapeutique, l'efficacité et l'innocuité du médicament concerné, après avis de la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché prévue au chapitre VI du présent décret. Toutefois, lorsqu'il s'agit d'un médicament générique dont le médicament de référence dispose d'une autorisation de mise sur le marché au Maroc, le délai de 45 jours est réduit à 15 jours.

« Dans le décret abrogé, le ministère de la santé prenait beaucoup plus du temps pour se prononcer sur l'intérêt thérapeutique, l'efficacité et l'innocuité du médicament concerné. »

Article 14

Lorsque l'intérêt thérapeutique, l'efficacité et l'innocuité du médicament concerné sont établis, le ministre de la santé notifie par écrit à l'établissement pharmaceutique industriel demandeur son accord de principe et l'invite à déposer:

- les échantillons du médicament objet de la demande dont la quantité est déterminée en fonction des besoins du contrôle analytique du médicament;
- les documents et l'ensemble des réactifs et moyens nécessaires audits contrôle.

Si le dépôt n'est pas effectué dans un délai maximum de 90 jours à compter de la date de la notification de l'accord de principe, ce dernier devient caduc.

« Dans le décret abrogé les pharmaciens responsables des établissements industriels prenaient largement leurs temps, et sont tenus de déposer, les échantillons, une copie du dossier de lot de fabrication et du conditionnement du premier lot industriel, en plus d'une copie du dossier de contrôle du produit fini et de la matière première, dans un délai de 9 mois. »

Article 15

Le ministre de la santé se prononce sur l'évaluation du dossier d'autorisation de mise sur le marché et sur le contrôle analytique des échantillons dans un délai maximum de 180 jours à compter de la date de dépôt des échantillons et des éléments visés à l'article 14 ci-dessus.

Si l'évaluation du dossier d'autorisation de mise sur le marché soulève des remarques, l'établissement pharmaceutique industriel concerné en est informé par écrit. Il dispose d'un délai de 60 jours, à compter de la date de son information, pour apporter les compléments requis.

« Cette réduction est une avancée majeure par rapport à la situation antérieure où le délai de traitement excédait largement 2 ans. »

Article 16

Lorsque l'intérêt thérapeutique, l'efficacité ou l'innocuité du médicament objet de la demande d'autorisation de mise sur le marché n'est pas établi, le ministre de la santé notifie à l'établissement pharmaceutique industriel concerné la décision de refus motivé de la demande, par lettre recommandée avec accusé de réception.

L'établissement pharmaceutique industriel concerné peut introduire un recours auprès du ministre de la santé, dans un délai n'excédant pas 60 jours à partir de la date de notification de la décision de refus.

La réponse au recours est notifiée par le ministre de la santé à l'établissement pharmaceutique industriel après consultation de la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché qui doit donner son avis lors de sa plus proche réunion.

En cas de maintien de la décision de refus ou d'expiration du délai de recours, l'établissement concerné est appelé à retirer le dossier dans un délai de 6 mois, à défaut il sera procédé à la destruction dudit dossier.

« Avant ce nouveau décret, et si les échantillons sont déclarés non conformes, les établissements pharmaceutiques possèdent un délai d'1 seul mois pour déposer les échantillons du 2^{ème} lot industriel, et si ce dernier n'est pas conforme, le dossier est annulé sans aucun remboursement de droits préalablement versés. »

Article 17

Lorsque les résultats du contrôle analytique et de l'évaluation du dossier sont probants, l'établissement pharmaceutique industriel concerné est invité à fournir dans un délai maximum de 15 jours, une attestation certifiant qu'aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à l'appui de la demande sous réserve des modifications portées à la connaissance du ministère de la santé au cours de l'évaluation.

Article 18

Le changement de l'établissement demandeur d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament dont le dossier a été déclaré recevable entraîne le dépôt d'une nouvelle demande d'autorisation pour ledit médicament par le nouvel établissement, sous réserve du désistement express de l'établissement ayant effectué la demande initiale.

Le désistement ne donne pas lieu à la restitution des frais perçus au titre de la rémunération des services rendus par le ministère de la santé.

« Auparavant un médicament dont le dossier a été déclaré recevable n'exige pas le dépôt d'une nouvelle demande d'autorisation au changement de l'établissement demandeur. »

3. De l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché

Article 19

L'autorisation de mise sur le marché est délivrée par le ministre de la santé dans un délai maximum de 15 jours à compter de la date de réception de l'attestation prévue à l'article 17 ci-dessus. La durée de validité de l'autorisation de mise sur le marché est fixée à 5 ans, renouvelable conformément aux dispositions du chapitre III du présent décret

« Avant, l'AMM ne peut être délivré qu'après un délai de 2 mois minimum. »

Article 20

L'établissement pharmaceutique industriel titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit informer le ministre de la santé de la date effective de commercialisation du médicament. Cette date ne peut dépasser le délai prévu au paragraphe 6 du premier alinéa de l'article 15 de la loi précitée n° 17-04, éventuellement prorogé conformément audit article.

« Le nouveau décret n'a apporté aucun changement concret concernant ce point »

Article 21

Les lots pilotes d'un médicament ne doivent pas dépasser l'échelle industrielle de la fabrication du médicament concerné. Lorsqu'il s'agit de formes posologiques solides, cette échelle représente au moins 1/10^{ème} de la production réelle ou 100.000 comprimés ou capsules en prenant la valeur la plus élevée.

Dans le cas d'un lot industriel de taille inférieure à 100.000 unités, la taille du lot pilote est égale à la taille du lot industriel qui sera commercialisé.

Les lots pilotes doivent être détruits conformément aux règles de bonnes pratiques de fabrication prévus à l'article 20 de la loi précitée n° 17-04.

Article 22

Lorsque les résultats du contrôle analytique ou de l'évaluation du dossier ne sont pas probants, le ministre de la santé notifie à l'établissement pharmaceutique industriel concerné la décision de refus motivé d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché par lettre recommandée avec accusé de réception et l'invite à procéder à la destruction des lots destinés aux besoins de cette autorisation, conformément aux règles de bonnes pratiques de fabrication.

Le procès-verbal de destruction doit être fourni au ministère de la santé dans un délai n'excédant pas 365 jours.

Article 23

Lorsqu'il s'agit d'un médicament à base de nouvelles entités chimiques, n'ayant jamais fait l'objet d'un enregistrement dans un pays dont la pharmacopée est rendue applicable au Maroc en application de l'article 5 de la loi précitée n° 17-04, le ministre de la santé se prononce sur la demande d'autorisation de mise sur le marché dudit médicament dans un délai de 4 ans à compter de la date de dépôt du dossier par l'établissement pharmaceutique industriel demandeur.

Dans le cas où il est demandé à l'établissement concerné des informations complémentaires, le délai susmentionné est suspendu jusqu'à réception desdites informations.

Article 24

Sous réserve des dispositions de l'article 23 ci-dessus, le ministre de la santé peut après avis de la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché, appliquer une procédure accélérée pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament lorsque ce dernier présente un intérêt majeur de santé publique lié à sa disponibilité et /ou à son accessibilité.

Dans ce cas, le dossier est traité de manière prioritaire avec application urgente de la procédure d'évaluation et du contrôle analytique.

Toutefois, lorsqu'il s'agit d'un médicament enregistré dans un pays dont la pharmacopée est rendue applicable au Maroc en application de l'article 5 de la loi précitée n°17-04, il est procédé à l'évaluation et au contrôle analytique postérieurement à l'octroi immédiat de l'autorisation de mise sur le marché dudit médicament.

Dans tous les cas, la décision du ministre de la santé doit être motivée.

« Dans le décret devenu caduc, on ne pouvait parler que d'une autorisation temporaire d'utilisation »

Article 25

Le ministre de la santé peut demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de lui communiquer, à tout moment, les données complémentaires afférentes à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité du médicament dont l'examen s'avère nécessaire.

4. La notion de renouvellement de l'AMM

Article 26

Toute demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché doit être déposée par l'établissement pharmaceutique industriel concerné au ministère de la santé (Direction du médicament et de la pharmacie) 180 jours au moins avant l'expiration de la date de validité de ladite autorisation.

Le premier renouvellement est effectué après dépôt et évaluation d'un dossier répondant aux conditions prévues à la section première du chapitre II du présent décret, à l'exception des documents relatifs aux essais précliniques et cliniques.

A partir du deuxième renouvellement, le dossier doit comporter:

- 1- une demande écrite et signée par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique industriel concerné;
- 2- une déclaration certifiant qu'aucune modification n'a affecté les éléments du dossier de renouvellement précédent, sous réserve des modifications déclarées au ministre de la santé;
- 3- la quittance de paiement de la rémunération du service rendu par la direction du médicament et de la pharmacie, conformément à la réglementation en vigueur.

« Dans le décret N°2-72-266 abrogé, le renouvellement quinquennal de l'agrément d'une spécialité pharmaceutique déjà agréée est accordé par le ministre de la santé publique sur simple demande du fabricant ou de l'importateur; accompagnée d'une demande de prix public Maroc. Cette demande doit être déposée trois mois avant l'expiration de l'agrément. »

Article 27

Le ministre de la santé statue sur la demande dans un délai maximum de 180 jours à compter de la date de réception du dossier.

« Ce délai excédait largement 2 ans dans le décret précédent »

5. La notion du transfert de l'AMM

Article 29

En application des dispositions de l'article 12 de la loi précitée n° 17-04, tout changement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament est subordonné à une autorisation de transfert délivrée par le ministre de la santé, après examen d'un dossier comportant les documents suivants:

- 1- une demande écrite formulée par le bénéficiaire du transfert de l'autorisation de mise sur le marché précisant les lieux de fabrication, de contrôle, de conditionnement et de libération des lots du médicament concerné;
- 2- l'accord du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché;
- 3- l'accord du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine, s'il s'agit d'un médicament sous licence;
- 4- une copie de l'autorisation de mise sur le marché;
- 5- l'engagement du demandeur de se soumettre à l'ensemble des conditions auxquelles est subordonnée l'autorisation de mise sur le marché;
- 6- le résumé des caractéristiques du produit;
- 7- le projet du nouvel étiquetage sur les conditionnements primaire et secondaire et de la nouvelle notice du médicament;
- 8- l'engagement des deux parties concernées d'assurer l'approvisionnement normal du marché dans la limite de leurs responsabilités respectives;
- 9- une quittance de paiement de la rémunération du service rendu par la direction du médicament et de la pharmacie;
- 10- tout autre document ou information complémentaire en rapport avec le transfert.

Article 30

Le dossier de demande de transfert d'autorisation de mise sur le marché doit être déposé contre récépissé au ministère de la santé (direction du médicament et de la pharmacie) par l'établissement pharmaceutique industriel bénéficiaire du transfert.

L'autorisation de transfert est délivrée dans un délai maximum de 30 jours à compter de la date de dépôt du dossier.

« Ce délai était beaucoup plus que 30 jours dans l'ancien décret. »

6. La suspension et le retrait de l'AMM

Article 31

Lorsque l'une des situations visées aux paragraphes 1, 2, 3, 4 et 6 de l'article 15 de la loi précitée n° 17-04 s'avère établie, à la suite d'une réclamation, d'une inspection, d'une alerte ou de toute autre forme d'information parvenue au ministre de la santé. Ce dernier suspend ou retire l'autorisation de mise sur le marché en fonction de la gravité du fait relevé.

En cas de suspension d'autorisation de mise sur le marché, le titulaire de ladite autorisation est invité à remédier à l'anomalie constatée, dans un délai maximum de 6 mois.

Si à l'expiration dudit délai, l'établissement concerné n'obtempère pas ou que les explications fournies ou les mesures prises ne sont pas adéquates, il est procédé au retrait de l'autorisation de mise sur le marché.

Article 32

Tout retrait d'une autorisation de mise sur le marché à la demande de l'établissement pharmaceutique industriel qui en est titulaire, doit faire l'objet d'un dossier déposé auprès du ministère de la santé (direction du médicament et de la pharmacie) comportant les documents suivants:

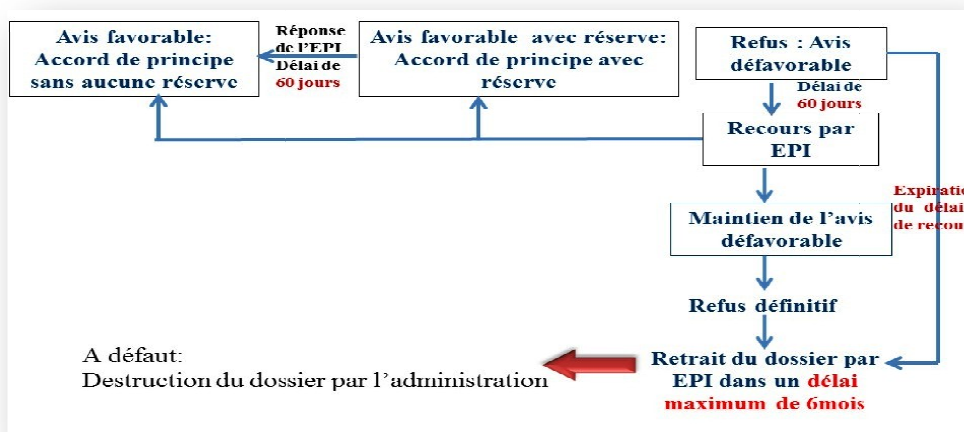
- une demande écrite, dûment signée par le pharmacien responsable de l'établissement précisant les justificatifs du retrait ;
- une copie de l'autorisation de mise sur le marché;
- tout autre document justifiant la demande de retrait.

Le ministre de la santé peut requérir de l'établissement toute information complémentaire qu'il estime nécessaire.

Article 33

La décision de retrait en application de l'article 32 ci-dessus, ne peut être prise qu'après avis de la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché, qui apprécie les justificatifs

présentés et évalue l'impact de ce retrait sur la prise en charge des patients.



En cas de refus de retrait d'autorisation de mise sur le marché, l'établissement qui en est titulaire demeure tenu de maintenir le médicament concerné sur le marché.

L'établissement pharmaceutique industriel concerné peut introduire un recours auprès du ministre de la santé, dans un délai n'excédant pas 60 jours à partir de la date de notification de la décision de refus. Le recours, accompagné de l'argumentaire nécessaire, est soumis à la commission pour examen, lors de sa plus proche réunion.

La réponse au recours est notifiée par le ministre de la santé à l'établissement pharmaceutique industriel concerné, après avis de la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché qui doit examiner le recours lors de sa plus proche réunion.

Article 34

La décision de suspension ou de retrait de l'autorisation de mise sur le marché peut être assortie d'un rappel du ou des lots concernés. Dans ce cas, l'établissement pharmaceutique industriel concerné est tenu de fournir au ministère de la santé, dans un délai ne dépassant pas 365 jours, le procès-verbal de destruction des lots ayant fait l'objet de rappel.

Sont fixées par arrêté du ministre de la santé, les procédures de rappel de lots en cas de suspension ou de retrait de l'autorisation de mise sur le marché et dans les cas prévus au premier alinéa de l'article 119 de la loi précitée n° 17-04.

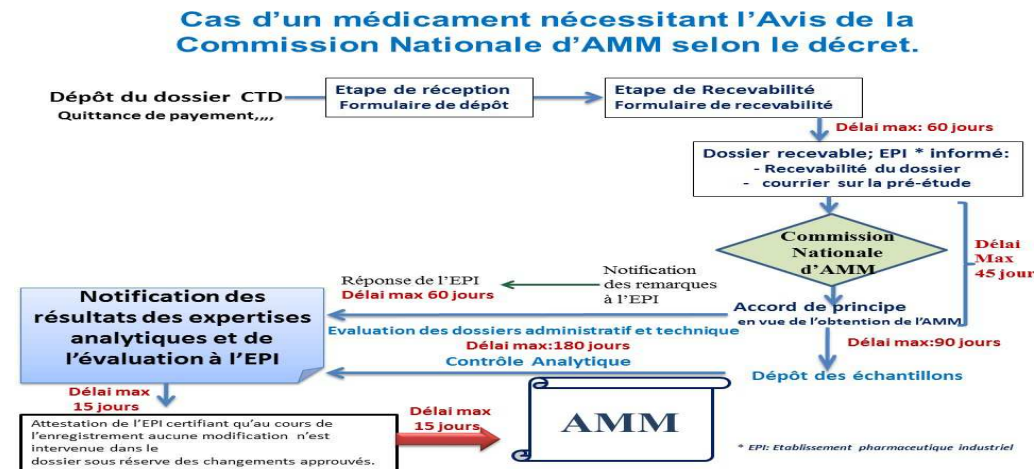
Sont également fixées par arrêté du ministre de la santé, les modalités de déclaration d'un incident ou accident conformément aux dispositions de l'article 119 de ladite loi ainsi que les

procédures de rappel de lots auxquelles le pharmacien responsable est tenu à la suite dudit incident ou accident.

« Le nouveau décret n'a pas apporté des modification concernant la suspension et le retrait de l'AMM »

7. Rôle de la commission nationale de l'AMM des médicaments

« Le rôle et les activités de la commission nationale n'ont pas été touchés par le nouveau décret »



Article 35

Il est institué auprès du ministre de la santé une commission nationale d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain, désignée ci-après par «la commission».

La commission est consultée par le ministre de la santé sur l'intérêt thérapeutique, l'efficacité et l'innocuité:

- de tout médicament à base d'une ou de plusieurs substances actives nouvelles qui sera introduit sur le marché, de toute extension ou modification des indications thérapeutiques dudit médicament, autre que les restrictions d'indications liées à un problème de sécurité et/ou d'innocuité dudit médicament: ainsi que de toute modification ou extension de dosage, de forme pharmaceutique ou de présentation du médicament précité;
- de tout médicament biologique similaire.

Elle donne également son avis sur le retrait de l'autorisation de mise sur le marché de tout médicament suite à une demande justifiée d'un établissement pharmaceutique industriel

titulaire de ladite autorisation et peut être consultée par le ministre de la santé sur toute autre question en rapport avec la mise sur le marché des médicaments.

Article 36

La commission nationale d'autorisation de mise sur le marché se compose, outre le directeur du médicament et de la pharmacie en qualité de président, d'experts choisis parmi les médecins, les médecins dentistes et les pharmaciens en raison de leur honorabilité et de leur compétence scientifique notamment dans le domaine de la toxicologie expérimentale, de la pharmacologie clinique, de la pathologie et de la thérapeutique. La liste de ces experts est fixée par le ministre de la santé.

La commission peut faire appel à toute personne en raison de ses compétences. La composition de la commission varie selon la ou les spécialités concernées par la classe thérapeutique du médicament inscrit à l'ordre du jour aux fins d'autorisation de mise sur le marché.

Lors de sa première réunion plénière, toutes spécialités confondues, la commission établit son règlement interne qu'elle soumet à l'approbation du ministre de la santé.

Le secrétariat de la commission est assuré par la Direction du médicament et de la pharmacie. Il est chargé de fournir les informations scientifiques et administratives en vue de faciliter le déroulement des travaux de ladite commission.

Article 37

Les experts, membres de la commission, sont tenus au secret professionnel, en ce qui concerne les informations contenues dans les dossiers soumis à l'avis de la commission.

Ils ne doivent avoir aucun intérêt direct ou indirect, même par personne interposée, dans la fabrication ou la commercialisation des médicaments objets desdits dossiers. A cet effet, ils sont tenus au début de chaque séance, de signer une déclaration d'absence de conflits d'intérêts, dont le modèle est fixé par le ministre de la santé.

Tout membre ayant un intérêt direct ou indirect concernant un dossier inscrit à l'ordre du jour de la commission doit s'abstenir d'y siéger et doit en aviser le président.

Article 38

Au sens des articles 14, 16, 118 et 119 de la loi précitée n° 17-04, on entend par «administration », le ministre de la santé.

Article 39

Le présent décret prend effet six mois à compter de la date de sa publication au «Bulletin officiel» et abrogé à compter de la même date, en ce qui concerne les médicaments à usage humain, les dispositions du titre premier du décret n° 2-76-266 du 17 joumada I 1397 (6 mai 1977) relatif à l'agrément, à l'autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques et à la publicité des médicaments spécialisés à l'officine et des spécialités pharmaceutiques, tel qu'il a été modifié et complété.

Toutefois, les dossiers de demande d'agrément de débit des spécialités pharmaceutiques déposés au ministère de la santé antérieurement à la date d'entrée en vigueur du présent décret demeurent soumis à la procédure prévue au décret précité n° 2-76-266.

8. La réglementation des médicaments bio-similaires au Maroc

a) Définition

« Le décret N°2-14-841 pose pour la première fois un cadre réglementaire pour les nouveaux produits pharmaceutiques, comme les médicaments d'origine biologique et leurs bio-similaires, les médicaments homéopathiques et les médicaments radio-pharmaceutiques. »



- Un médicament bio-similaire est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication, des matières premières utilisées, des caractéristiques moléculaires et des modes d'action thérapeutiques. [22]

- le bio-similaire est un médicament biologique qui fait référence à un médicament biologique ayant obtenu une AMM, dont l'équivalence avec le médicament biologique de référence a été prouvée en termes de qualité pharmaceutique, d'innocuité et d'efficacité (essais non-cliniques et cliniques).
- Un "médicament biologique" est un médicament dont la substance active est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimicobiologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.
- Produits préparés par biotechnologie (technologie de l'ADN recombinant, dans les cellules procaryotes, eucaryotes).
- Le concept de biosimilarité repose sur le principe essentiel de la comparaison de deux médicaments issus de la biotechnologie, l'un étant le médicament de référence, autorisé depuis plus de 8 ans, et l'autre étant le médicament qui souhaite être déclaré biosimilaire au médicament de référence.

b) Le dossier de demande d'AMM

Le dossier de demande d'autorisation comprendra des données documentant :

- ✓ la qualité pharmaceutique du produit, conformément au module 3 (partie qualité) du CTD (format de dossier servant à la soumission des demandes d'autorisation de mise sur le marché) comme pour toute demande d'AMM. Par ailleurs, les attributs de qualité du médicament candidat bio-similaire seront comparés extensivement à ceux du médicament de référence, afin d'étudier les éventuelles différences en termes de structure moléculaire, de propriétés physico-chimiques ou biologiques qui pourraient exister, compte tenu d'un procédé de production différent de celui du médicament de référence.
- ✓ les éléments comparatifs du profil de sécurité et toxicologie du médicament similaire. Ce profil sera à nouveau comparé à celui du médicament de référence, à l'aide d'études in vitro et in vivo, sur les principaux marqueurs et critères d'activité (études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques notamment). Toutes les études sont donc comparatives, dans le but, non pas d'établir le profil de sécurité du médicament (celui-ci est connu avec le médicament de

référence), mais d'identifier d'éventuelles différences de profil pharmacologique qui pourraient avoir un impact sur le profil d'efficacité clinique.

- ✓ enfin, un dossier clinique comportant des éléments de preuve d'efficacité clinique et de tolérance, toujours selon des protocoles qui permettront d'établir l'équivalence thérapeutique entre le médicament similaire et le médicament de référence.

Sur le plan de l'efficacité, il arrive que les critères de jugement utilisés pour le médicament de référence s'avèrent trop compliqués et peu sensibles pour détecter une éventuelle différence. Le choix des critères de comparaison ne se fait donc pas seulement en fonction d'une pertinence clinique directe mais aussi en fonction de l'aptitude du critère à distinguer des différences.

- Le dossier de demande d'AMM repose donc principalement sur une notion de comparaison avec un médicament choisi comme référence et surtout nécessite de soumettre des données dans les trois domaines de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité clinique (tandis que pour un médicament générique de médicament chimique, le dossier de qualité et l'étude de la bioéquivalence suffisent).

c) Les bio-similaires : Exigences I.C.H

- **Q5A** : Sécurité virale des produits biotechnologiques.
- **Q5B**: analyse des vecteurs d'expression dans les cellules utilisées pour la production protéique dérivée de l'ADNr.
- **Q5C**: Etude de stabilité des produits biotechnologiques.
- **Q5D**: préparation et caractérisation des substrats cellulaires.
- **Q 6 B** : Spécifications : méthodes analytiques et critère d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie. [23]

d) Les bio similaires : Exigences EMEA

-Overarching Guideline

“Guideline on Similar Biological Medicinal Products”

(CHMP/437/04)

-Covering Biotechnology-derived “Biosimilar“ Proteins

e) Les bio-similaires : Situations au Maroc

On assiste à une augmentation des dépôts de dossiers issus de la biotechnologie en vue de l'octroi de l'AMM.

Tous ces produits sont importés et donc on déjà l'autorisation de mise sur le marché dans leurs pays d'origine.

Des textes d'application concernant les bio similaires sont en cours d'élaboration au Maroc (code de la pharmacie 17/ 04) :

- Article 2 qui définit la spécialité générique
- Article 12 les modalités de constitution du dossier de demande d'AMM

Les contrôles sont réalisés conformément aux dossiers techniques et à la réglementation international en vigueur

- ✓ Normes ICH citées précédemment
- ✓ Directive européenne 2004 / 27/ EC
- ✓ Pharmacopée européenne

Chapitre 3 : Approche comparative entre le Maroc, la France et les Etats unis

a) Textes réglementaires européens

La réglementation des médicaments au niveau européen s'appuie sur différents textes législatifs.

Une décision prise au niveau de l'Union Européenne implique plusieurs institutions européennes, en particulier:

- la Commission européenne,
- le Parlement européen,
- le Conseil de l'Union européenne.

De manière générale, la Commission européenne *propose* la nouvelle législation, mais l'adoption des actes législatifs incombe au Conseil et Parlement.

Les textes de lois européens en matière de médicaments ne sont pas spécifiques au médicament dans leur forme et peuvent être répertoriés en deux catégories : les « **actes contraignants** » ayant un caractère obligatoire et les textes de lois dont l'application n'est pas obligatoire ou « **actes non contraignants** » [24]

❖ Les actes contraignants

Les actes contraignants majeurs sont les règlements, les directives et les décisions européennes.

➤ Les règlements européens

Le règlement européen introduit une règle uniforme applicable directement dans tous les Etats membres. Il doit être intégralement respecté par ceux auxquels il s'applique (personnes privées, Etats membres, organes communautaires). Il s'applique dès lors qu'il est publié au Journal officiel des Communautés, sans qu'il n'y ait d'acte de transposition sur le plan national.

Le règlement vise à assurer l'application uniforme du droit communautaire dans tous les Etats membres. Il a aussi pour conséquence de rendre inapplicables les réglementations nationales incompatibles avec les clauses matérielles qu'il contient.

Différents règlements importants concernent les médicaments :

- Certains règlements s'occupent directement de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments :

- Règlement (CEE) n°2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence Européenne pour l'évaluation des médicaments.
- Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une Agence européenne des médicaments.
- Les règlements concernant les maintiens des Autorisations de mise sur le Marché des Médicaments sont les suivants :
 - Règlement (CE) n°1084/2003 de la Commission du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une Autorisations de mise sur le Marché délivrée par l'autorité compétente d'un état membre pour des médicaments à usage humain et des médicaments vétérinaires.
 - Règlement (CE) n°1085/2003 de la Commission du 3 juin 2003 concernant l'examen des modifications des termes d'une Autorisation de Mise sur le Marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires relevant du champ d'application du règlement (CEE) n°2309/93 du Conseil.
- Les Directives européennes

La Directive est un instrument souple, qui laisse une marge de manœuvre aux Etats membres. Respectueuse des traditions nationales, elle est utilisée pour rapprocher les législations des Etats membres.

La principale Directive concernant les médicaments est la Directive n°2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

La Directive n°2009/53/CE amende la Directive 2001/83/CE dans le cadre des modifications des autorisations de mise sur le marché.

❖ **Les actes non contraignants**

➤ La résolution

Il s'agit d'un acte déclaratif plus politique que législatif, publié par le Conseil et le Parlement européen dans un but informel

➤ La communication

Elle indique aux gouvernements et aux acteurs économiques comment la Commission envisage d'appliquer une loi communautaire

➤ La ligne directrice européenne ou note explicative (guideline)

Il s'agit d'un texte traitant de sujets techniques. Son statut légal peut différer :

* soit les lignes directrices résultent d'une demande formelle émanant d'un règlement ou d'une directive auquel cas elles sont obligatoires et doivent être implémentées lorsque le règlement ou la directive entre en vigueur,

* soit les lignes directrices sont directement rédigées par des comités scientifiques et ne sont pas obligatoires. Elles représentent cependant la manière la plus appropriée et la plus satisfaisante d'appliquer une loi communautaire.

➤ L'Avis aux demandeurs (ou Notice to applicant, NtA)

Le *Notice to applicants*, NtA est publié dans le volume 2 des « *Rules governing Medicinal Products in the European Community* » ou *Eudralex*, le répertoire des règles applicables aux produits pharmaceutiques dans l'UE.

Eudralex est publié par la Commission européenne et est composé de conseils à suivre conformément aux dispositions des Annexes I des Directives 2001/83/EC (médicaments à usage humain) et 2001/82/EC (médicaments à usage vétérinaire) et de l'article 6 du règlement (CE) n° 726/2004. Ce répertoire contient 9 volumes où sont traitées entre autres, les procédures d'enregistrement, la présentation du dossier d'AMM et les différentes parties du dossier : qualité, sécurité et efficacité :

Volume 1 - Législation pharmaceutique (médicaments à usage humain)

Volume 2 - Avis aux demandeurs (médicaments à usage humain)

Volume 3 - Guidelines. (Médicaments à usage humain)

Volume 4 - Bonnes Pratiques de Fabrication (médicaments à usage humain et vétérinaire)

Volume 5 - Législation pharmaceutique (médicaments à usage vétérinaire)

Volume 6 - Avis aux demandeurs (médicaments à usage vétérinaire)

Volume 7 - Guidelines. (Médicaments à usage vétérinaire)

Volume 8 - Limites maximales résiduelles (médicaments à usage vétérinaire)

Volume 9 - Pharmacovigilance (médicaments à usage humain et vétérinaire)

Ces lignes directrices sont émises au niveau européen par l'Agence européenne des Médicaments ou EMA et au niveau international par ICH (*International Conference on Harmonisation*).

La réglementation concernant l'autorisation de mise sur le marché en Europe s'appuie donc à la fois sur des textes à caractère obligatoire mais aussi sur des lignes directrices et sur l'Avis aux demandeurs.

❖ **Parcours d'obtention d'une AMM**

L'AMM est délivrée par les autorités compétentes après examen d'un dossier établi sur la base de recommandations européennes et de la pharmacopée européenne.

En effet, pour chaque médicament, les autorités examinent la revendication thérapeutique, les propositions d'indications de traitement et les posologies recommandées. Elles vérifient la qualité chimique, biologique ou microbiologique de la substance active et du produit fini, elles évaluent l'efficacité et la sécurité du médicament.

S'il est prévu d'enregistrer un médicament dans plusieurs pays européens, il existe actuellement deux types de processus utilisant des procédures différentes :

- La procédure centralisée qui donne lieu à une AMM communautaire unique, valable pour les 27 pays de l'Union Européenne. Pour certaines classes thérapeutiques, c'est le seul système pouvant être utilisé.
- La procédure décentralisée et la procédure de reconnaissance mutuelle qui consistent en une évaluation par un état membre, avec une reconnaissance mutuelle par les autres états, aboutissant à des AMM nationales harmonisées.

➤ **Procédures d'AMM nationales**

- Dossier déposé à l'ANSM
- Analyse du dossier par les équipes d'évaluation internes de l'ANSM (qualité, efficacité, sécurité) qui peuvent s'appuyer sur l'avis de groupes de travail d'experts externes

- Soumission du dossier à l'avis de la commission d'AMM de l'ANSM (=experts externes)
- Décision prise par le Directeur générale de l'ANSM
- Autorisation délivrée par l'ANSM pour une mise sur le marché français uniquement.

Ces procédures concernent essentiellement des principes actifs connus

- Elles Concernent :

A/ Les Nouvelles demandes d'AMM :

1/ Les extensions de gamme d'un produit déjà sur le marché français (nouveau dosage, nouvelle forme pharmaceutique etc.)

2/ Les nouvelles combinaisons (Associations fixes de produits actifs)

3/ Les génériques (90% des nouvelles demandes d'AMM nationales)

B/ Les demandes de modifications (variations) :

1/ Modifications purement pharmaceutiques (procédé de fabrication, nouveau fabriquant, nouveaux excipients etc.)

2/ Modifications thérapeutiques : Indications, contre-indication, interactions, précautions d'emploi etc.

➤ **Procédures centralisées**

✓ **Les acteurs**

- L'agence européenne du médicament : EMA (European Medicinal Agency)
- Située à Londres
- Staff de plus de 600 personnes
- Un comité scientifique : le CHMP (committe for human medicinal products ou comité pour les médicaments à usage humain)
- 27 pays européens représentés (+ Norvège + Islande+ liechtenstein comme observateurs):
Une voix par pays
- La Commission Européenne (Bruxelles) prend les décisions d'AMM centralisées sur propositions du CHMP qui rend un avis favorable ou non.

✓ **Condition de soumission des AMM centralisées**

Obligatoire pour :

- Les produits issus des biotechnologies
- Les nouvelles substances dans les domaines suivants : cancer, maladies neuro-dégénératives, SIDA, Diabète
- Les médicaments orphelins

Optionnelle pour les cas suivants :

- Nouvelle substance active
- Innovation thérapeutique, scientifique ou technique significative
- Ou enfin dans l'intérêt des patients de la communauté Européenne

✓ **Fonctionnement du CHMP**

- Décisions prises d'avis favorable ou défavorable sur une procédure d'AMM centralisée par vote à la majorité (17 voix nécessaires pour une décision)
 - 27 pays votants + 5 membres cooptés
- Possibilité pour un état membre de solliciter le « Standing Committee » de la commission européenne en cas de désaccord
- Choix de 2 pays rapporteur/Co-rapporteur pour chaque procédure :
- Acte de candidature par les états membres chaque mois avant le CHMP
- Désignation par l'EMA des deux pays rapporteurs
- Dossiers et débats exclusivement rédigés et réalisés en langue anglaise
- Rédaction d'un rapport d'évaluation par les pays rapporteurs discuté par l'ensemble des états membres
- Questions / réponses entre le CHMP et le demandeur d'AMM (Objections majeures, questions mineures)
- Possibilité de présentation orale (Oral explanation) par les firmes en cas de désaccord
- Calendrier très codifié sur 210 jours
- Le pays rapporteur a la responsabilité du suivi du médicament par la suite une fois l'AMM accordée (extensions d'AMM, modifications du RCP, évaluation des rapports périodiques de sécurité +++).

➤ **La Reconnaissance Mutuelle**

Reconnaissance par les états-membres concernés (CMS =Concerned Member State) de l'AMM octroyée par l'état-membre de référence (RMS = Reference member state) choisi par la firme.

✓ **Champs d'application :**

- Extension d'une AMM nationale octroyée par un Etat membre (Etat membre de référence) à un ou plusieurs autres Etats membres (Etat(s) membre(s) concerné(s))
- Depuis le 1er Janvier 1998, procédure obligatoire pour tout médicament ayant déjà une AMM et qui est destiné à être mis sur le marché dans plus d'un Etat membre.

➤ **La Procédure Décentralisée**

Principes :

- S'applique lorsque le médicament n'a pas reçu d'AMM au moment de la demande (reconnaissance mutuelle)
- La procédure démarre en même temps dans tous les Etats membres choisis par la firme
- Les médicaments enregistrés via cette procédure sont ensuite gérés selon les règles établies pour la reconnaissance mutuelle

Intérêt :

- procédure d'enregistrement + rapide et moins contraignante que la reconnaissance mutuelle
- alternative intéressante à la procédure centralisée

Ces procédures sont régies par des calendriers précis. Il faut compter environ 300 jours entre le dépôt du dossier d'enregistrement et l'obtention de l'AMM.

Si l'enregistrement est limité à la France, on utilisera la procédure dite nationale. Dans ce cas, il n'existe pas de calendrier d'évaluation semblable à celui des procédures dites européennes ; l'obtention d'une AMM nécessite au minimum 1 an.

❖ **Le contenu du dossier d'enregistrement**

Le dossier doit être présenté selon un format standard dit CTD (Common Technical Document). Ce format est commun pour tous les états de l'Espace Economique Européen aussi bien pour les demandes évaluées dans le cadre des procédures européennes (procédure de reconnaissance mutuelle, procédure décentralisée et procédure centralisée) que pour les demandes nationales.

En résumé, le dossier est constitué de 5 modules :

- Module 1 : Données administratives et propositions relatives à l'information sur le produit.
- Module 2 : Synthèses des données qualité, précliniques et cliniques.
- Module 3 : Données chimiques, pharmaceutiques et biologiques relatives au(x) principe(s) actif(s) et au produit fini.
- Module 4 : Données non cliniques.
- Module 5 : Données cliniques d'efficacité et de sécurité.

❖ **Les différents types de soumission du dossier d'enregistrement**

Selon la procédure d'enregistrement retenue, la soumission peut être effectuée soit sur support papier, soit sur support électronique.

- **La soumission "papier"** : au niveau français, lors d'une soumission "papier", un ou des supports électroniques (CD ou DVD) contenant tout ou partie du dossier doivent également être fournis en plus du papier. Cependant, le dossier de référence reste le dossier sur support papier.
- **La soumission "électronique"** : deux types d'organisations du CTD sur le support électronique existent dans l'Union Européenne et sont acceptées par l'ANSM : e-CTD et EU-NeeS. Toutes deux ont des caractéristiques communes dans toute l'Union Européenne et l'ANSM n'accepte pas d'autres formats de dossier électronique.

❖ **AMM si le rapport bénéfice / risque est estimé favorable**

(Bénéfice > risque)

1/ Comparaisons vs placebo=évaluation du rapport absolu du bénéfice /risque= Amplitude de l'effet traitement

2/ Comparaisons vs traitements de référence = Evaluation du Rapport relatif du Bénéfice / Risque

- ✓ Bénéfice supérieur au produit de référence
 - AMM en fonction du profil de risque
- ✓ Bénéfice similaire ou inférieur au produit de référence
 - AMM possible en fonction de l'ensemble du dossier de qualité – sécurité – efficacité (si profil de risque inférieur en particulier)

❖ **AMM : plans de surveillance post – AMM**

- Plan de pharmacovigilance pour la détection des effets indésirables induits par le médicament.
- Plan de gestion des risques pour évaluer et minimiser les risques inhérents à la prise du médicament (encadrement de la prescription, études post-AMM, études de prescription, registres, informations aux prescripteurs, aux patients etc....)
- Le PGR est établi en fonction des risques potentiels identifiés au cours du développement, en fonction des risques inconnus en cas de nouvelle molécule, ou de populations non insuffisamment étudiées lors du développement. [25]

❖ **Durée des AMM et renouvellement des AMM**

- Autorisations délivrées pour une durée de 5 ans, renouvelées sans limitation de durée sauf nécessité de réévaluation du rapport bénéfice / risque pour un renouvellement supplémentaire sur la base d'une réévaluation des effets thérapeutiques au regard des risques.

b) Textes réglementaires américains

 Les actes contraignants

Les lois américaines sont adoptées par le Congrès.

Le Food, Drug and Cosmetic Act, implémenté en 1938, est la loi gouvernant les aliments, les drogues et les cosmétiques aux USA. Elle a été amendée de nombreuses fois depuis cette date, notamment récemment afin d'y inclure des mentions concernant la préparation au bioterrorisme.

➤ **Réglementations**

Les textes d'application de la loi américaine sont regroupés dans le Code de la Réglementation (code des règlements fédéraux) ou CFR (Code of Federal Regulations).

Ce code recueille les règles et règlements généraux et permanents (parfois nommé United States administrative law « droit administratif »), publié dans le Federal Register par les divers départements de l'exécutif et les agences indépendantes du gouvernement fédéral

Le CFR a force et effet de loi, mais en cas de conflit, c'est la législation qui l'emporte. Le CFR est divisé en 50 « titres », chaque titre correspond à un sujet donné.

Tout ce qui concerne les médicaments et aliments est regroupé dans le titre 21 : on parle du 21-CFR.

Chaque titre est organisé en chapitres, par exemple à l'intérieur du 21 CFR, la partie 312 concerne les nouveaux médicaments en cours de développement (IND : Investigational New Drug) et la partie 314 concerne la demande d'autorisation d'un nouveau médicament (NDA : New Drug Application).

➤ **Le Federal Register**

Les nouvelles réglementations ainsi que leurs décrets d'application sont insérés quotidiennement dans le Registre Fédéral (Federal Register). Tous les ans, le CFR est mis à jour pour inclure les nouvelles lois.

 Les actes non contraignants

Ce sont des documents rédigés sous forme de recommandations pour faciliter le développement, la préparation des applications de demande d'autorisation d'essais cliniques ou de mise sur le marché, la revue de ces applications.

Ces documents n'ont pas force de loi mais il est fortement recommandé aux industriels de les suivre.

Ils ont aussi pour rôle d'établir des standards et de permettre une harmonisation entre les applications.

 Contenu et format des dossiers soumis aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, une fois que les données précliniques sont suffisantes pour commencer les études cliniques, toutes ces données sur le produit sont compilées dans un dossier : l'IND (Investigational New Drug).

La soumission de ce dossier auprès de la FDA est une étape indispensable pour pouvoir entrer en phase clinique.

Quand le programme clinique arrive à sa fin et que le laboratoire a réuni suffisamment de données sur le produit toutes ces données sont rassemblées dans un dossier final qui sera soumis lui aussi à la FDA : il s'agit du **NDA**

(New Drug Application). C'est après l'évaluation de ce dossier que la FDA autorisera ou non la commercialisation du nouveau médicament aux Etats-Unis.

➤ **L'IND (Investigational New Drug)**

L'IND est déposé auprès de la FDA et du comité d'éthique par le laboratoire pharmaceutique. La réglementation relative à l'IND est décrite en détail dans le Code de la Réglementation Fédérale,

L'IND est une demande d'autorisation d'administrer chez l'homme un médicament en développement. Légalement, il s'agit d'une demande d'exemption de la loi fédérale qui interdit le transport entre états d'un médicament qui n'a pas d'autorisation de mise sur le marché.

Afin que la firme puisse expédier le médicament de recherche aux investigateurs cliniques situés dans d'autres états, elle doit obtenir une exemption de cette loi.

L'IND est donc le moyen par lequel l'industriel obtient techniquement cette exemption. Cependant une de ses finalités est aussi de fournir la documentation nécessaire pour continuer le développement du médicament chez l'homme.

Dans la plupart des cas, la demande d'IND est le résultat d'un programme de développement préclinique réussi. [26]

➤ **Différents guidelines traitent l'IND.**

Contenu et format

L'information contenue dans l'IND concerne trois grands domaines :

- ❖ Pharmacologie animale et études toxicologiques : données précliniques permettant d'évaluer si le produit possède une sécurité suffisante pour commencer les premiers essais cliniques.
- ❖ Fabrication : informations sur la composition, la fabrication, les spécifications, la stabilité et les contrôles effectués au cours de la fabrication du médicament.
- ❖ Protocole clinique : protocoles détaillés des études cliniques proposées afin de limiter les risques inutiles pour les patients au cours de la phase initiale des études cliniques.

Des informations sur les qualifications des investigateurs cliniques sont aussi demandées.

Le dossier comprend 10 sections principales :

1-Formulaire (FDA form 1571) il s'agit d'un formulaire officiel (identifiant notamment le demandeur, la phase de l'essai clinique, les personnes responsables de l'essai, les transferts d'obligations vers une CRO s'il y a lieu) qui doit être rempli par le promoteur et soumis en trois exemplaires à l'agence.

2-Table des matières présente les différents documents soumis.

3- Introduction : il s'agit de fournir des informations sur le produit : nom du produit, classe pharmacologique, structure de la molécule, formulation, voie d'administration et résumé de l'expérience chez l'homme s'il y en a.

4-Plan général d'investigation : il s'agit de décrire le plan d'investigation pour l'année à venir : indication étudiée, objectifs des études proposées, types d'études, durée, nombre de sujets.

5- Brochure Investigateur : son but est de fournir aux investigateurs toutes les informations connues sur le médicament. Il contient un résumé des informations sur les effets pharmacologiques et toxicologiques, la pharmacocinétique, les données de sécurité et d'efficacité des précédentes études, les effets indésirables potentiels et les précautions d'emploi.

6-Protocoles cliniques : Cette partie décrit le protocole clinique de chaque étude et fournit des informations sur les investigateurs. Les approbations des comités d'éthique doivent aussi figurer, avec le formulaire de consentement des patients. Un protocole doit être soumis à chaque nouvelle étude.

7- Données de chimie, fabrication et contrôle (Chemistry, Manufacturing and Control ou CMC) : décrivent la qualité, la pureté, l'identification et le dosage du produit en investigation.

8- Données de pharmacologie préclinique et toxicologie : fournissent toutes les informations déjà disponibles sur les études pharmacologiques et toxicologiques, cette partie est mise à jour dès que de nouveaux résultats sont disponibles.

9- Expérience chez l'homme : si des études cliniques ont déjà été entreprises ou si le produit ou un de ses constituants a déjà été commercialisé, les résumés et rapports d'études doivent être fournis, ainsi que toutes les publications sur le produit.

10- Informations complémentaires : cette section doit être renseignée si par exemple le produit contient des substances radioactives ou s'il peut induire une dépendance ou un abus.

➤ Un IND peut être retiré à tout moment par le laboratoire, à la condition que toutes les études en cours soient clôturées, que la FDA et les investigateurs en soient informés et que tous les stocks de médicaments soient renvoyés au laboratoire. [23]

➤ Comme cela est fait en Europe, le format CTD est utilisé aux Etats-Unis.

La documentation exigée dans un NDA inclut la composition du médicament, les résultats des études chez l'animal, le devenir du médicament dans le corps humain, les résultats des essais cliniques et la façon dont il est fabriqué, traité et étiqueté.

➤ Le NDA doit contenir toutes les informations disponibles concernant l'indication proposée collectées par le laboratoire tout au long du développement du produit. Les données rassemblées pendant les études chez l'animal et les études chez l'homme déjà soumises dans l'IND deviennent une partie du NDA.

On trouvera des informations sur :

- les études précliniques
- les études cliniques
- la fabrication
- l'étiquetage
- autres informations.

Selon le format CTD, le module 1 américain, contenant les informations administratives nationales se compose des éléments suivants :

- Formulaire 356h (Form 356h) : Ce formulaire, qui sert d'introduction au dossier, fournit une liste complète des éléments que chaque dossier doit contenir, ainsi que des informations de base concernant le demandeur, le médicament (molécule chimique, dosage et indication proposée) et l'établissement fabricant (sites de fabrication, d'emballage et de contrôle).
- Informations sur le brevet (Patent Information) : tous les brevets en rapport avec le médicament doivent être listés. Ces informations sont publiées par la FDA dans « l'orange book » qui indique l'ensemble des médicaments approuvés par la FDA (les numéros de brevet, les dates d'expiration ainsi que les noms des titulaires d'AMM sont mentionnés). [10]
- Certificat d'exclusion (Debarment certification) : Le sponsor certifie qu'il n'a pas utilisé et qu'il n'utilisera pas les services de personnes ou d'entreprises qui n'ont plus le droit de travailler sur les dossiers de NDA et qui sont sur la liste des exclus publiée au Federal Register. Ce certificat est signé habituellement par le département légal du demandeur.
- Formulaire de paiement des redevances (User Fee Cover Sheet) : Ce formulaire a été conçu afin de recenser le minimum d'informations nécessaires pour déterminer le montant des

redevances pour la revue du dossier et pour aider la FDA dans le suivi des paiements. Ce formulaire est le formulaire FDA n°3397.

- Divulgence des informations financières (Financial disclosure information) :

Le demandeur doit soumettre une liste de tous les investigateurs cliniques qui ont conduit les essais cliniques. Le demandeur doit divulguer ou certifier les informations concernant les intérêts financiers des investigateurs cliniques qui ne seraient pas salariés du demandeur. Le demandeur doit donc soumettre pour chaque investigateur clinique, soit un certificat précisant qu'aucun arrangement financier n'existe, soit un document divulguant à la FDA. [27]

- Proposition d'étiquetage et de notice

- Evaluation du risque sur l'environnement.

➤ Éléments de comparaison entre les 3 zones

	<u>USA</u>	<u>France</u>	<u>Maroc</u>
Durée de recevabilité administrative	14 jours	60 jours	
Durée d'évaluation	300 jours	210 jours	180 jours
Qui évalue ?	Souvent même équipe d'évaluation que pour l'IND	Experts de différents Etats Membres	Le ministère de la santé
Délai de recours en cas de refus de la demande d'AMM	60 jours	60 jours	60 jours
Octroi de l'AMM	10 jours	10 jours	Délivré dans un délai maximum de 15 jours en cas de conformité des résultats
Durée de validité de l'AMM	5ans	5 ans	5 ans
Procédures d'enregistrements	1 procédure unique	4 procédures	1procédure unique
Format du dossier	Format identique CTD	Format identique CTD	Format identique CTD

On observe une unité dans le délai de recours en cas de refus de la demande d'AMM, pareil le format du dossier soumis, pour les trois zones est le format CTD.

La durée de validité de l'AMM est de 5 ans pour les 3 zones.

Néanmoins, de grandes différences sont présentes au niveau du module 1. Des documents administratifs concernant des informations sur les brevets, sur la divulgation des informations financières ainsi qu'un certificat d'exclusion sont en effet requis aux Etats-Unis seulement..

Cependant, un formulaire, l'information produit (RCP, notice, étiquetage) et l'évaluation du risque environnemental doivent être déposés lors d'une nouvelle demande dans les 3 régions.

c) Prescriptions hors AMM

Les médecins peuvent prescrire légalement des médicaments hors AMM, c'est-à-dire au-delà de leur indication reconnue dans l'AMM. Toutefois, il convient de le faire avec circonspection et dans des cas précis dans lesquels il existe un consensus médical et ce, afin de limiter les risques en cas de mise en cause de leur responsabilité. [28]

* Dans la pratique médicale

Un médicament commercialisé peut être prescrit dans des conditions différentes de celles de l'AMM:

- ✓ pour des indications non approuvées par les autorités sanitaires
- ✓ selon des posologies différentes
- ✓ par une autre voie d'administration
- ✓ prescrit à des personnes dont l'indication n'est pas validée par manque de données (enfant, femme enceinte, pathologies associées...)
- ✓ la durée de traitement ou la surveillance thérapeutique non conformes à l'AMM [29]

* Dans la pratique médicale en France

Article 8 du code de la déontologie médicale:

« Le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance ».

*** Dans la pratique médicale au Maroc**

Le médecin marocain n'a pas d'accès officiel aux mentions légales de l'AMM :

- absence du site du Ministère de la santé avec l'ensemble des spécialités commercialisées
 - Absence d'un dictionnaire d'information médicale officiel et actualisé (équivalent Vidal)
- L'information et la formation médicale continue des médecins se fait essentiellement par les firmes pharmaceutiques pour compléter la formation académique.
- Insuffisance des textes juridiques et réglementaires encadrant les responsabilités
- Absence du rôle joué par les instances ordinales en termes d'éthique et de déontologie

*** Dans la pratique officinale au Maroc**

Délivrance de tous les produits listés sans prescription médicale (hormis les psychotropes)

Equipe officinale insuffisamment formée pour respecter strictement une utilisation conforme à l'AMM

Pratiques commerciales des laboratoires pharmaceutiques incitant à une utilisation hors AMM des médicaments

Insuffisance des textes juridiques et réglementaires encadrant les responsabilités

Absence du rôle joué par les instances ordinales en termes d'éthique et de déontologie

*** Causes de non respect de l'AMM**

- * Ignorance de l'AMM exacte (indications, doses, interactions, contre indications, voies d'administration)
- * Absence d'alternatives thérapeutiques (Pathologies rares, quand les médicaments indiqués sont trop chers ou non disponibles...)
- * Progression rapide des connaissances médicales et scientifiques => Réalisation d'études longues et contrôlées pour l'obtention de l'extension d'AMM
- * Demande de confort du patient
- * Pratiques promotionnelles et commerciales de l'industrie pharmaceutique

- * Contraintes économiques pour les laboratoires pharmaceutiques dans certains cas: L'extension d'AMM dépend de la démarche volontaire du laboratoire (contraintes des essais cliniques, investissement important pour un marché restreint)
- * Non mise à jour de l'AMM par le laboratoire et la non approbation dans les délais par les autorités
- * Matériel promotionnel et notices obsolètes et/ou non éthiques
- * Hors AMM si l'indication n'est pas encore approuvée au Maroc
- * Absence de sanctions par l'administration
- * Participation du corps médical marocain aux symposiums internationaux => Décalage avec l'AMM Maroc
- * Difficultés économiques des pharmaciens d'officine et tentations commerciales par les firmes pharmaceutiques => incitation à l'hors-AMM et au mésusage pour écouler les stocks achetés

Information médicale :

- non contrôlée systématiquement en interne par le Médical et le PR
- Pas de contrôle efficient par les autorités

Situation aggravée par l'absence d'une formation continue obligatoire et indépendante

*** Risques de l'utilisation hors AMM**

Risques médicaux : effets indésirables du fait de la prescription dans une indication non étudiée.

- Caractère peu documenté, voire expérimental de certaines prescriptions hors AMM
- Absence de suivi particulier du patient
- Méconnaissance du rapport bénéfices/risques et des doses optimales du médicament

=> Absence de sécurité pour le patient.

Risques juridiques pour le médecin, le laboratoire pharmaceutique et le pharmacien en cas d'accident thérapeutique ou simple mise en danger d'autrui par exposition à un risque immédiat de mort ou de blessure.

d) Autorisation de Mise à la Consommation (AMC)

1) Définition:

Autorisation spécifique dans le cas d'échantillons pour l'enregistrement des produits, pour essais cliniques, ou dans le cas des médicaments prescrits et non enregistrés au Maroc, ou dans le cas d'une utilisation temporaire de certains médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié au Maroc.

2) Procédure de l'AMC: circulaire n° 171 du 6/9/2010

En cas de difficultés pour un patient d'importer lui-même les médicaments qui lui sont prescrits et qui ne sont pas commercialisés au Maroc, il peut mandater l'établissement pharmaceutique industriel (EPI) pour l'importation de ces médicaments.

Lorsque l'état de santé de patients suivis dans un établissement de santé nécessite la prescription de médicaments non commercialisés au Maroc, et afin de faire bénéficier ces malades des nouvelles thérapies, ces derniers peuvent mandater l'EPI pour l'importation de ces médicaments.

Lorsque qu'il s'agit de médicaments d'urgence non commercialisés au Maroc, l'établissement de santé peut recourir aux EPI.

Chapitre 4: La veille sanitaire au Maroc

La veille sanitaire est assurée par deux structures fondamentales: le Système de Pharmacovigilance et l'inspection. Ayant comme objectif commun la sécurité d'emploi des médicaments, il est bien clair que les efforts des uns et des autres doivent être complémentaires.

- La pharmacovigilance est définie par l'OMS comme étant: «La science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation du médicament ».
- Le décret royal N° 257 -66 du 16 septembre 1966 portant réglementation de l'inspection de la pharmacie spécifie clairement dans ses articles le rôle légal dont sont assignés les Pharmaciens inspecteurs du secteur public nommés par décret du MSP ou exceptionnellement les pharmaciens du secteur privé nommés par décret conjoint du MSP et du SGG pour exercer ces fonctions.

A. Le système Marocain de la pharmacovigilance

Le code de médicament et de la pharmacie a précisé le rôle de la pharmacovigilance au niveau de l'article 6 du chapitre I :

« La pharmacovigilance a pour objet de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou toxiques des médicaments postérieurement à la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché. »

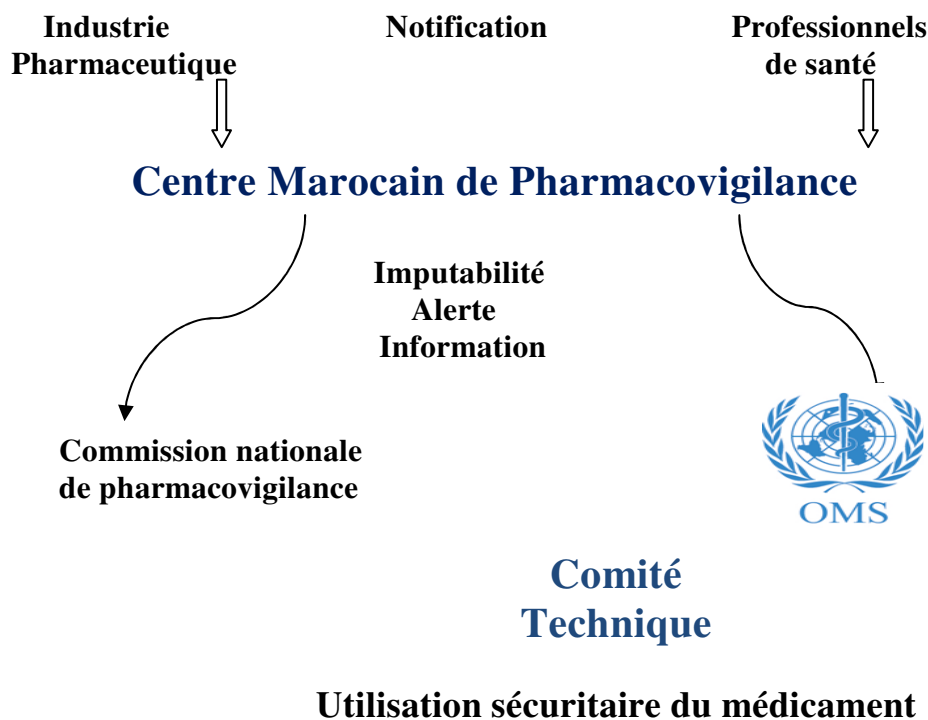
1. Objectifs du système nationale de pharmacovigilance

Les principaux objectifs du système national de pharmacovigilance sont :

- Promouvoir la sécurité du patient en relation avec l'utilisation de tous les produits de santé ;
 - Déceler aussi précocement que possible les effets indésirables dus à l'utilisation des produits de santé dans les conditions normales d'utilisation et en cas de mésusage, usage abusif, pharmacodépendance, erreur médicamenteuse, inefficacité thérapeutique, réactions résultant d'un produit défectueux ou de mauvaise qualité .
 - Etablir la fréquence et la gravité des effets indésirables connus ou nouvellement découverts
- ;- Développer la formation, en matière d'effets indésirables des produits de santé des professionnels de santé ainsi que du public ;

- Susciter des études sur les mécanismes et les conséquences des effets indésirables des produits de santé ;
- Donner des avis techniques motivés aux administrations et aux organismes ayant un pouvoir de décision sur la réglementation des produits de santé ;
- Améliorer la confiance du patient dans les produits de santé autorisés sur le marché marocain.

2. Organisation du système national de pharmacovigilance



Le Système National de Pharmacovigilance comprend :

À l'échelon central

- La Commission Nationale de Pharmacovigilance,
- Le Centre National de Pharmacovigilance,
- Le Comité Technique de Pharmacovigilance.

À l'échelon régional

- Des correspondants de Pharmacovigilance.

Autres acteurs

- Les prestataires de soins et les prescripteurs,
- Les entreprises du médicament et produits de santé,
- Les patients,
- Les associations de consommateurs et d'usagers.

a. La Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNP)

La Commission Nationale de Pharmacovigilance assume un rôle consultatif pour les décisions à soumettre au Ministre de la Santé. Son fonctionnement et ses attributions sont définis par voie réglementaire en vue de l'application de la loi N° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.

b. Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV)

Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV] travaille en tandem avec le Centre National de Toxicovigilance (CNTV) dans une même structure dénommée Centre Anti-Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM).

Les deux Centres partagent les compétences humaines (médecins, pharmaciens, scientifiques, techniciens et administrateurs...), les moyens de fonctionnement (réponse téléphonique 24/24, Laboratoire de Pharmacologie et de toxicologie, Base de données) ainsi que les méthodes techniques et outils utilisés.

Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) a pour mission de mettre en place les procédures techniques de fonctionnement du Système National de Pharmacovigilance et de gestion des notifications et des risques liés aux effets indésirables et d'assurer la promotion et l'encadrement des structures régionales de pharmacovigilance. Il veille au respect des procédures de Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance.

Le CNVP est chargé de :

 Gérer Ses notifications :

- Collecter les notifications des effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé ;
- Valider et analyser chaque effet indésirable déclaré (imputabilité, évitabilité, recherche de la cause profonde...) et émettre des réponses aux notificateurs chaque fois que nécessaire. Il procède à l'envoi régulier de tous les cas au Centre International de Pharmacovigilance de l'OMS (UMC) ;
- Alimenter, maintenir et gérer la Base de Données Nationales sur les effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé ;
- Générer des signaux relatifs à des manifestations indésirables qualitativement ou quantitativement anormales ;
- Valider les signaux en alertes en procédant aux investigations nécessaires et saisir la Commission Nationale de Pharmacovigilance, ou tout autre département concerné, chaque fois que cela s'avère nécessaire ;
- Participer à la mise en place des actions de minimisation des risques en concertation avec les départements concernés.

 Manager l'activité de pharmacovigilance :

- Organiser les activités techniques de la pharmacovigilance au niveau national et régional ;
- Entretenir des relations avec le centre international de pharmacovigilance.
- Assurer la formation du personnel des structures régionales dans les méthodes de recueil, de validation, d'imputabilité et d'enquêtes en pharmacovigilance ;
- Donner un avis technique sur la sécurité du médicament et des autres produits de santé ;
- Participer à l'enseignement et à la formation des professionnels de santé sur les effets indésirables des produits de santé ;
- Assurer des campagnes de prévention auprès du public pour diminuer la morbidimortalité liée à l'usage irrationnel des produits de santé ;
- Transmettre le rapport du Comité Technique de Pharmacovigilance à la Commission Nationale de Pharmacovigilance et aux départements concernés;

- Participer aux enquêtes et études.

c. Le comité technique de pharmacovigilance (CTPV)

Pour soutenir les activités du CNPV, il est créé un CTPV qui est un comité clinique et scientifique indépendant ayant pour mission de :

- Donner un avis technique sur toutes les questions d'ordre scientifiques présentant au CNPV,
- Programmer et décider de l'opportunité des enquêtes de pharmacovigilance H d'en examiner les résultats,
- Répondre à toute demande d'avis scientifique présentée par la Commission Nationale de Pharmacovigilance,
- Planifier le programme annuel des activités scientifiques et de recherche entreprendre au niveau national et régional.

Le Comité Technique est présidé par le Directeur du CAPM.

Ses membres sont :

- Le responsable du Centre National de Pharmacovigilance,
- Le responsable du Centre National de Toxicovigilance,
- Les responsables des Centres régionaux de Pharmacovigilance,
- Les coordonnateurs de la pharmacovigilance au sein des différents programmes de santé,
- Le représentant de la direction du Médicament et de la Pharmacie,
- Quatre experts médecins spécialistes,
- Un médecin privé,
- Un pharmacien d'officine,
- Deux pharmacologues,
- Un épidémiologiste,
- Un statisticien.

Le Comité Technique peut s'adjoindre toute personne supplémentaire si besoin.

Il se réunit régulièrement une fois par trimestre et sur demande du président chaque fois qu'une question urgente est à l'ordre du jour.

Le Comité Technique de Pharmacovigilance est décliné au niveau régional pour supporter l'activité des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

d. Les Correspondants Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

Au niveau de la Région, une personne (médecin ou pharmacien] formée en pharmacovigilance est désignée correspondant régional de la pharmacovigilance (CRPV), par le Directeur Régional de la Santé en concertation avec le Centre Nationale Anti-poison et de Pharmacovigilance.

Le CRPV est chargé de développer l'activité de pharmacovigilance au niveau des différents hôpitaux relevant de sa région ainsi qu'au niveau du SIAAP et coordonne l'activité avec les services de Pharmacovigilance au sein des Centres Hôpital- Universitaires.

Le CRPV est chargé de ;

- Collecter les notifications des effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé au niveau de la région,
- Valider et analyser chaque effet indésirable déclaré (imputabilité, évitabilité, recherche de la cause profonde)
- Emettre des réponses aux notificateurs chaque fois que nécessaire et procéder à l'envoi régulier de tous les cas au Centre National de Pharmacovigilance ;
- Alimenter, maintenir et gérer la Base des Données Régionale sur les effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé ;
- Participer avec le Centre National à la génération des signaux et à leur validation en alertes ;
- Participer, en concertation avec la Centre National, à la mise en place des actions de minimisation des risques ;
- Assurer l'information sur l'usage rationnel des produits de santé et les effets indésirables pour les professionnels de santé de la région.

3. Modalités de fonctionnement

La notification spontanée des événements indésirables (EI) liés aux médicaments et d'autres produits de santé constitue la base de tout système de pharmacovigilance.

a. Les notificateurs des (EI) liés aux médicaments et autres produits de santé sont :

- Les professionnels de santé : médecins généralistes ou spécialistes, chirurgiens dentistes, pharmaciens, infirmiers, kinésithérapeutes et sages-femmes, travaillant dans le secteur public, privé ou militaire.
- L'industrie pharmaceutique ;
- Le public ;
- Les organismes : les sociétés savantes, la société de protection du consommateur, le Centre Anti Poison, les laboratoires de biologie médicale, l'institut Agronomique peuvent également participer à la notification des effets indésirables.

La notification des effets indésirables liés aux médicaments, par le professionnel de santé ou l'industriel qui en a connaissance, est obligatoire.

Les centres de pharmacovigilance sont tenus à la confidentialité des données concernant le patient et la personne qui a notifié l'EL

b. Modalités de notification des événements indésirables

- La notification intéresse toute présomption d'Evénement Indésirables relative à tout produit de santé, survenu dans les conditions normales d'utilisation ou relatif à un mésusage, usage abusif, pharmacodépendance, syndrome de sevrage, manque d'efficacité, erreur médicamenteuse, interaction médicamenteuse, ainsi que tout effet indésirable relatif à un produit défectueux (contaminé, adultéré, contrefait, périmé..)
- Elle intéresse par ailleurs tout événement indésirable survenant chez le produit de conception suite à une exposition médicamenteuse durant la grossesse
- La notification intéressera les effets indésirables qu'ils soient attendus ou inattendus, graves ou non graves ; observés dans la pratique clinique, lors des essais cliniques ou lors des études de pharmaco-épidémiologie
- La notification comporte les éléments suivants relatifs au (à):

1-Le patient

- Identification et caractéristiques socio économiques;
- Antécédents cliniques et accidents médicamenteux antérieurs

2-L'événement indésirable (EI) lié aux médicaments et produits de santé

- Description de l'EI ;
- Délai d'apparition après la prise médicamenteuse ;
- Notion de ré administration avec ou sans rechute si elle a été effectuée ;
- Facteurs associés favorisant l'apparition de l'EI ;
- Traitement correcteur instauré ;
- Diagnostics différentiels avec les données des examens effectués en vue -d'étayer le diagnostic ;
- Gravité ;
- Evolution de l'EI après arrêt ou diminution de la dose.

3- Le médicament ou produit de santé suspect

- Date de début et d'arrêt du traitement ;
- Posologie et voie d'administration;
- Motif de la prescription (indication) ;
- Information sur tous les médicaments ou autres produits de santé concomitants et même ceux pris dans les deux semaines qui précèdent l'apparition de l'Eİ.

4- Le notificateur : nom, contact et signature.

La notification des EI est réalisée sur la fiche jaune de notification, en format papier ou électronique. La transmission des notifications peut se faire par tous les moyens de communication :

- Site Internet du CMPV ; Téléphone ; Fax ; Courrier postal ; Consultation sur place.

B. L'inspection

Dans le paysage de l'inspection pharmaceutique, les inspections de routine ont pour vocation de veiller à ce que les BPF soient respectées au sein des sites de production pharmaceutique. Elles font partie intégrante de tout établissement répertorié.

Les référentiels

Les normes repères et références mis à profit par l'inspecteur en pharmacie pour exercer sa mission sont constitués par :

- Les textes réglementaires en vigueur au Maroc sur la pharmacie et le médicament
- Les Bonnes Pratiques de Fabrication BPF d'inspiration européenne Adoptées par circulaire ministérielle de Mr. Le ministre la santé réf N°36 DRC /10 du 31/07/1995
- Les Pharmacopées Internationales valides : OMS, Américaine, Européenne, Française, Anglaise, Allemande, Espagnole, Italienne, arabe, etc....
- Les dossiers de débit des spécialités pharmaceutiques agréées par la commission de visa du MSP.
- La littérature pharmaceutique et les normes ISO, NF, NM, AFNOR et autres mises à profit pour jauger les articles hors pharmacopée

Méthodologie et procédures

Les inspecteurs au nombre de deux minimum généralement sont accueillis par le pharmacien responsable assisté de ses aides dont le responsable de l'assurance qualité.

❖ En préliminaire les indications sur les objectifs, buts et données de l'inspection conformément à l'ordre de mission officiel sont exposés par les visiteurs.

Pour satisfaire et répondre à la rédaction ultérieure du rapport de cette visite de travail dans le cadre des objectifs arrêtés, des renseignements d'ordre administratifs et techniques sont demandés et que l'on peut énumérer comme suit :

- 1- Organigramme de la société en vu de relever les responsabilités et s'assurer de la bonne communication au sein de l'entreprise ainsi que de son organisation interne.
- 2 Le manuelle qualité preuve de l'engagement ferme de la direction au respect des bonnes Pratiques de fabrication BPF.

3- La liste des personnes effectuant réellement un acte pharmaceutique, et le nombre de pharmaciens autorisés pour s'assurer du respect du quota légal de l'encadrement de l'acte pharmaceutique. Un pharmacien par tranche de 15 à 30 ouvriers et un pharmacien par tranche de 30 ouvriers supplémentaires.

4- Les procédures validées de tout ce qui concerne la gestion de la qualité et la gestion des documents.

5- Le plan de formation du personnel en insistant sur le thème central mobilisateur lié à la politique de la société. Les thèmes variés en date, durée, noms des formateurs et attestations délivrées aux intéressés. Le nombre total de personnes formées, ainsi que leurs répartitions par secteur production, contrôle, commercial.

6- Les activités en cours faisant ressortir le nombre d'unités produites pour couvrir l'approvisionnement du marché, les manquants éventuels avec justificatifs, les investissements en cours de réalisation par secteur de l'usine, l'impact sur la qualité quant aux équipements de fonctionnement.

7- L'appréciation de la production et des locaux y afférents nécessitent les plans architecturaux de la société et de l'usine ainsi que les extensions éventuelles. L'évaluation des flux matières et contaminations croisées sont alors plus aisées ainsi que celles de la galerie technique constituée par les fluides, l'eau purifié, l'électricité. L'examen, des aménagements programmés en cours sur les bâtiments, de la liste des équipements de production et de contrôle ainsi que l'observance de la liste du matériel nouvellement acquis donnent un aperçu très critique sur le niveau standard atteint par le site visité.

❖ Une visite guidée et commentée des installations de production depuis la réception des matières premières jusqu'aux produits finis y compris les aires de stockage est alors effectuée mettant en évidence : le nécessaire veille au port des tenues de travail dont le calot, les bottes, les blouses, les masques.

Toutes les questions d'ordre professionnel soulevé doivent trouver réponse justifiées et argumentées par des documents à présenter. En effet ces documents incontournables comme les dossiers lots, les fiches de production, les fiches de nettoyage, les diagrammes de stérilisation du matériel sont autant de preuve du respect inconditionnel des dossiers officiels de visa canevas législatif indiscutable.

Enfin la validation des équipements et chaînes de production selon le calendrier annuel approuvé des bonnes pratiques de fabrications reste la caution ferme des décideurs politiques de la société inspectée à leurs respects.

Des échantillons de matières premières, articles de conditionnements, produits semi-finis, finis certifiés par le pharmacien responsable sont prélevés le cas échéant en cour de production en fin, dans les stocks accompagnés de leurs bulletins d'analyses et de leurs dossiers techniques validés.

❖ Une visite guidée et commentée du laboratoire de contrôle de qualité requiert la présentation des registres, des bulletins d'analyses de contrôle des matières premières, des articles de conditionnement primaires et secondaires ainsi que ceux des produits finis dûment signés cachetés et enregistrés pour les fabriqués aussi bien que les importés.

Le listing des dossiers de visa validés et ceux en cour avec justificatif devient une opération constante légitimée vis à vis du LNCM qui utilise ces documents de référence légale en pratique de contrôle quotidienne. Une comparaison ou mise à jour avec les listes détenues au LNCM et ceux nouvellement introduits sur le marché reste d'actualité permanente.

Les essais et contrôle de l'environnement dont ceux de la contamination particulière et micro biologique s'imposent de plus en plus.

Enfin la validation des équipements et appareillages de contrôle selon le calendrier annuel approuvé des BPF répond aux mêmes critères que ceux de la production.

❖ On peut relever dans les points divers la vérification : du respect du visa publicitaire, des documents justificatifs de la gestion des stupéfiants, de l'analyse des contrats éventuels de sous traitance sur le plan déterminations des responsabilités, des réclamations et rappels de lots du marché en nombre, en fréquence, en nature, et enfin de toutes les auto inspections pratiquées par les maisons mères pour constat et juxtaposition.

❖ Réunion de synthèse :

Une fois la visite d'inspection terminée, une séance de travail est organisée avec le pharmacien responsable en présence du responsable de l'assurance qualité et des assistants concernés. Il est alors signalé oralement les anomalies, remarques et observations relevées en conformité avec l'objet et la finalité de la mission.

❖ Rapport d'inspection :

Le rapport rédigé, cosigné par les pharmaciens inspecteurs est adressé à Mr le ministre de la santé au nom duquel a été effectué l'inspection. Il doit être claire, circonscrite, complet apportant une réponse aux interrogations soulevées sur le motif de la visite, afin de faciliter la prise de décision quant aux suites à réserver. Pour cela il doit comporter :

- Les informations générales sur la société concernée par la visite de travail.
- Les écarts aux référentiels de l'inspection dont récemment les BPF en premier lieu, en relevant les paragraphes et les pages.
- La validation et l'état des lieux pour la compréhension des écarts.
- Les études sur dossiers des débits de spécialités.
- La liste des prélèvements d'échantillons certifiés, soumis à l'expertise du LNCM, accompagnés des bulletins d'analyses dossiers lots dossiers techniques selon le cas
- L'analyse des anomalies constatées.
- La date de programmation de l'inspection ultérieure de rappel dans un délai de 3, 6, 12 mois pour constat rectificatif.
- Les propositions des décisions administratives et juridiques y compris les sanctions disciplinaires.
- Projet de lettre de notification à soumettre à l'approbation et signature de Monsieur le Ministre de la santé qui prend les sentences administratives à infliger au pharmacien responsable et les jugements juridiques nécessaires et utiles des suites à donner auprès de monsieur le procureur de sa Majesté le ROI.

❖ Notification :

La notification signée par monsieur le Ministre de la santé est adressée à monsieur le pharmacien responsable de la société inspectée. Elle peut le cas échéant être soumise à monsieur le procureur de sa Majesté le ROI pour suite à donner si des poursuites judiciaires s'avèrent indispensables [30]

Chapitre 5 : Questionnaire relatif au nouveau décret

Introduction

Pour mieux connaître les points de vues des industries pharmaceutiques envers le décret 2-14-841 de la loi portant code du médicament et de la pharmacie, j'ai pensais à faire un questionnaire qui va faciliter la collecte et l'analyse des opinions des personnes attachées à la réglementation au niveau des industries pharmaceutiques.

Le questionnaire comporte deux grandes parties :

1. Le contexte général de l'entreprise
2. les nouvelles exigences du décret N 2-14-841

La première partie comprend six questions dont deux sont facultatives, est rapporté sur l'organisation et les activités de l'industrie pharmaceutique, et la deuxième contient 11 questions essentielles à l'évaluation des avis des responsables/chargés des affaires réglementaires sur le nouveau décret

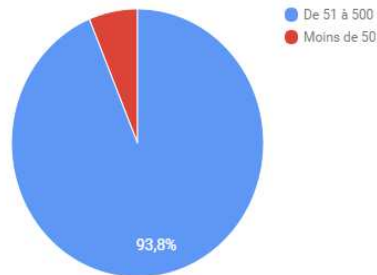
L'objectif de ce questionnaire est d'étudier les avis des industries pharmaceutiques, représentées par les personnes chargées des affaires réglementaires envers la réforme du ministère de la Santé qui a pour vocation essentielle de clarifier la procédure de demande d'AMM et de raccourcir les délais d'obtention.

Une multitude de questions avec réponses libres ont été prévues pour laisser les principaux concernés par la réforme s'exprimer et expliquer librement leurs points de vue.

Résultats et interprétations

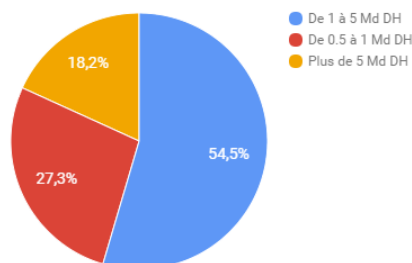
Sur 25 questionnaires distribués/envoyés, nous avons collecté 16 répondants, dont ci-après l'analyse des résultats :

Quel est l'effectif de votre entreprise ? (16 réponses)



Le nombre de personnel est compris entre 51 et 500 pour 93.8% des répondants contre 6.2% ayant un effectif moins de 50.

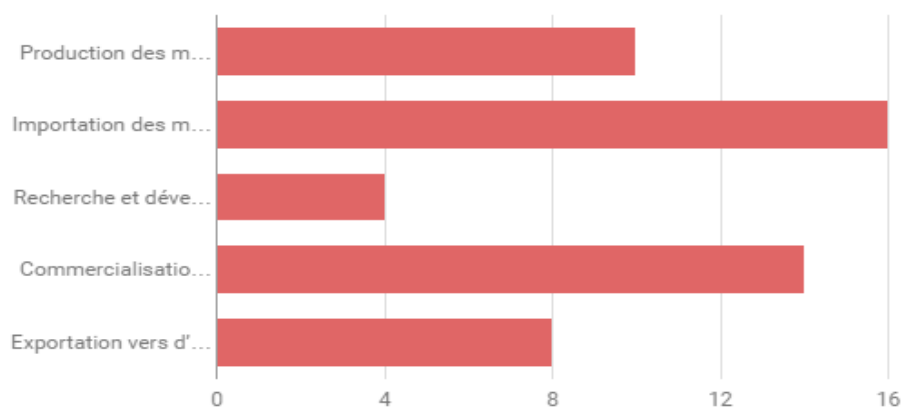
Quel est le chiffre d'affaire de votre entreprise ? (en Milliard de DH), (11 réponses)



18.2% seulement des 16 entreprises générant un chiffre d'affaire dépassant les 5 Milliard de dirhams, 54.5% font un chiffre d'affaire entre 1 et 5 Milliard de DH, contre 27.3% n'excédant pas le 1 Milliard de DH.

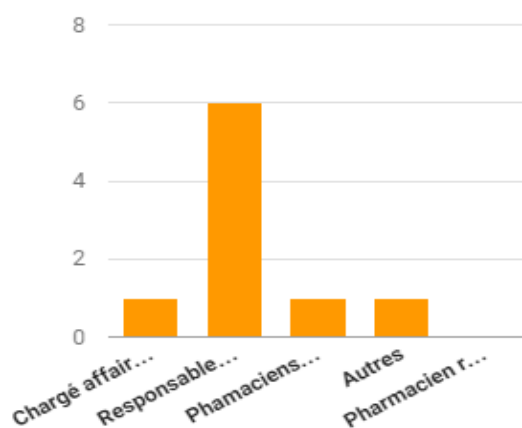
5 répondants ont préféré de garder ce chiffre confidentiel.

Quelles sont les principales activités de votre entreprise ? (16 réponses)

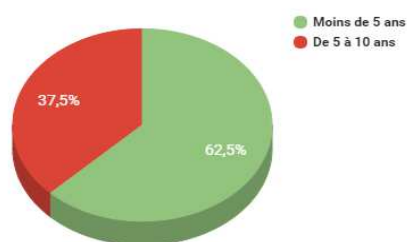


L'importation des médicaments est l'activité commune à toutes les industries, qui ne sont pas toutes concernées par la production, la recherche et développement de nouveaux produits occupent une place modeste par rapport aux autres activités.

Quel est votre fonction ? (16 réponses)

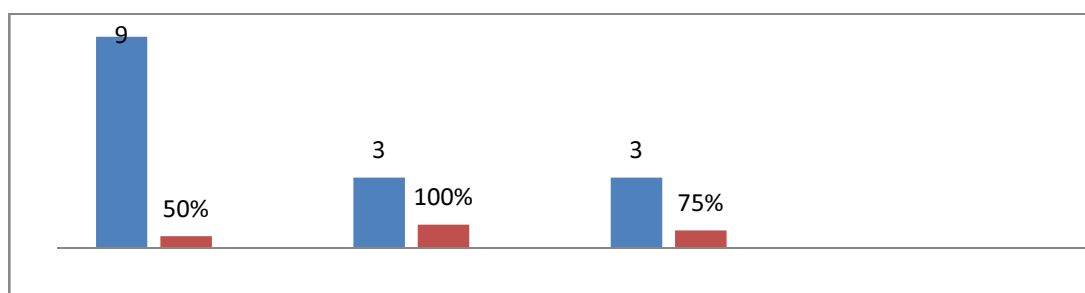


Depuis combien de temps êtes-vous dans votre poste actuel ? (16 réponses)



La majorité des répondants sont des responsables affaires réglementaires, dont 62% ont moins de 5 ans d'ancienneté.

Le degré d'adhésion des industriels à ce décret ? (15 réponses)



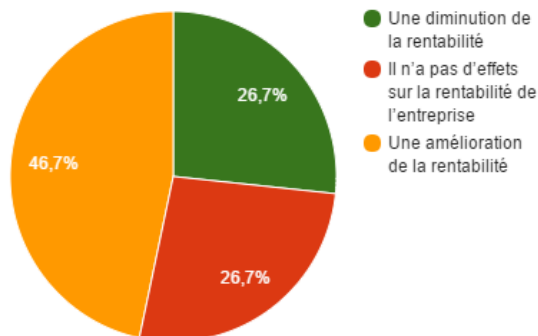
Une bonne partie des enquêtés pensent que les industriels n'adhèrent qu'à 50% à ce décret.

Que pensez-vous des délais depuis le dépôt du dossier jusqu'à la délivrance de l'AMM?

(14 réponses)

L'ensemble des répondants affirme que les délais sont satisfaisants, raisonnables et correctes.

D'après vous quel sera son impact sur la reproductibilité des Laboratoires pharmaceutiques ? (15 réponses)



Presque la moitié des répondants affirme que le nouveau décret a pour effet d'améliorer la rentabilité des industries pharmaceutiques.

Que pensez-vous des études pré-cliniques et cliniques décrites dans le décret? Vont-elles voir le jour ici au Maroc ? (14 réponses)

La moitié des répondants indiquent qu'ils ne sont pas concernés, l'autre moitié les souhaite bien mais trouve que ces études sont difficiles à effectuer vu le manque des moyens et des conditions éthiques.

Votre avis sur la bio équivalence demeura obligatoire à démontrer pour les médicaments génériques? (11 réponses)

Une bonne partie des répondants pense que la bio-équivalence est nécessaire pour une meilleure réglementation, et réclame plus de détails concernant cette partie.

Quel est votre avis sur les modalités d'enregistrements des médicaments bio-similaires ? (12 réponses)

90% indiquent qu'ils ne sont pas concernés, le reste pense que le Maroc n'a pas encore les moyens pour élargir la gamme des médicaments bio-similaires malgré qu'il le souhaite bien.

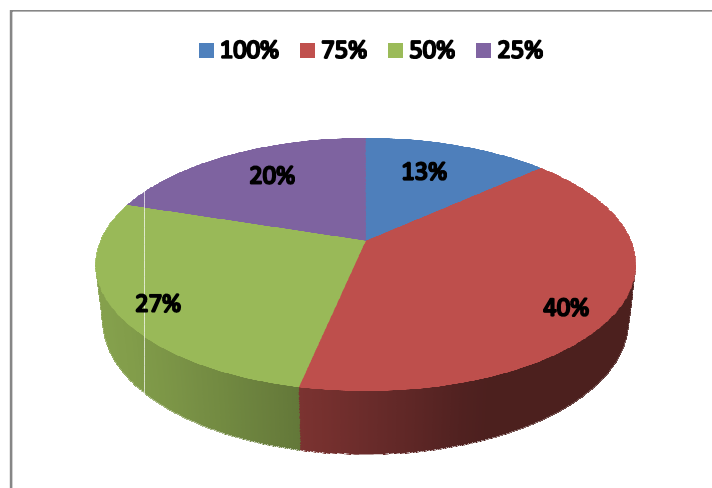
Pensez vous qu'il existe des instances ne jouant pas leurs rôles comme il le faut? (15 réponses)

51% ont répondu par oui, seulement 25% d'entre eux ont précisé l'inspection.

Trouvez-vous des difficultés pour appliquer à la lettre ce décret ? (15 réponses)

La soumission à la lettre aux modules 2,4 et 5, les critères de recevabilité des dossiers, l'obligation de traduire tous les éléments en français, en plus d'obligation de paiement à nouveau en cas de refus de dossier constituent les difficultés les plus rencontrés par les industries.

Si vous pouvez choisir entre le nouveau décret ou le caduc décret (N 2-72-266 du 6Mai 1977) organisant la réglementation des médicaments, quelle est la probabilité que vous choisissiez plutôt le nouveau ? (15 réponses)



Plus que la moitié préfère le nouveau décret, le un quart est indifférent.

Suggérez-vous des amendements pouvant être au profit de toutes les parties prenantes ?

(1 réponses)

Malgré des réponses mitigées sur le nouveau décret, seulement une personne a proposé de rallonger les délais pour le dépôt des échantillons, le reste n'a pas formulé d'amendements.

Conclusion

La promulgation du décret N 2-14-841 du code du médicament et de la pharmacie a constitué un événement important pour la profession pharmaceutique. C'est ce qui nous a poussés à la réalisation de ce travail dont l'objectif est d'analyser la législation pharmaceutique marocaine en étudiant son évolution historique et en la comparant aux textes français et américains dans ce domaine.

Dans un objectif de promotion des médicaments génériques, le délai est raccourci à 9 mois pour ces derniers, car le laboratoire n'aura plus à requérir l'avis de la commission nationale des AMM, qui se prononce sur l'intérêt thérapeutique.

Cet effort est une avancée majeure par rapport à la situation antérieure où le délai de traitement excédait largement 2 ans.

L'industrie pharmaceutique marocaine réserve un accueil mitigé au décret relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, publié au Bulletin officiel le 20 août 2015.

Selon l'étude préliminaire réalisée auprès de 16 industries pharmaceutiques, une appréciation des délais raccourcis à été noté chez la majorité, qui a signalé également les contraintes apportés par ce décret à savoir l'obligation de traduire l'ensemble des éléments en français et la nécessité de refaire tout le dossier pharmaceutique en cas d'oubli d'un seul élément engendrant le refus de la demande.

RESUMES

RESUME

Titre : Réglementation de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments : évolution et apports.

Auteur : Ouboukss Amina

Mots clés : Nouveau décret- réglementation-AMM-dossier technique- dossier administratif.

Cette thèse porte sur les modalités d'enregistrement d'un médicament depuis le dépôt du dossier administratif jusqu'à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.

Dans une première partie, la thèse se concentre sur le cadre institutionnel et juridique de l'AMM décrit dans le décret du 6 mai 1977, ce dernier qui ne disposait pas d'une procédure d'enregistrement ni de disposition spécifique aux médicaments génériques.

L'inexistence d'un cadre juridique précis et clair était l'une des principales demandes des intervenants du secteur de l'industrie pharmaceutique valorisé à plus de 9 milliards de DH de chiffre d'affaires.

Dans un second temps, la thèse fait porter l'analyse des dispositions apportées par le nouveau décret 2-14-841 qui arrive à la fin de validation plus de huit ans après la promulgation de la loi sur le médicament et la pharmacie. Il faudra donc au maximum onze mois pour décrocher le fameux sésame pour la commercialisation d'un médicament pour un dossier complet.

Cette partie porte aussi sur la réglementation des médicaments biosimilaires au Maroc, également une approche comparative des textes législatifs entre l'Europe, les Etats unis et le Maroc.

Enfin, et pour mieux connaître l'avis des industries pharmaceutiques, une enquête a été réalisé auprès des responsables des affaires réglementaires. L'analyse des résultats de l'étude nous a permis d'avoir une idée sur le degré de leur adhésion à ce nouveau décret.

ABSTRACT

Title : Regulation of marketing authorization for medicinal products : development and contributions.

Autor : OUBOUKSS Amina

Key words : new decree-regulation-authorization-technical file-administrative file.

This thesis relates to the methods of recording of a drug since the deposit of the administrative file until the granting of the marketing authorization.

In a first part, the thesis concentrates on the legal and institutional framework of autorisation market describes in the decree of May 6th, 1977, this last which did not have neither a procedure of recording nor of provision specific to generic drugs

The absence of a clear legal framework was one of the principal requests of the speakers for the sector of pharmaceutical industry which represents a turnover of more than 9 billion DH.

In the second time, the thesis makes carry the analysis of the provisions brought by the new decree 2-14-841 which arrives at the end of validation more than eight years after the promulgation of a law of the drug and pharmacy. The process will take the maximum of eleven months to have the autorisation to market a new drug in Morocco.

This part also relates to the regulation of the biosimilar drugs in Morocco, also a comparative approach of the legislative texts between Europe, the United States and Morocco.

lastly, and for a better knowing of the opinion of pharmaceutical industries, a survey was conducted near the persons in charge of the lawful business. The analysis of the results of the study allowed us to have an idea on the degree of their adhesion to this new decree.

ملخص

العنوان: تقنين رخص تسويق الأدوية بالمغرب: تطور و مستجدات
الكاتبة: أمينة أبوقس

الكلمات الأساسية: المرسوم الجديد - التنظيم الإداري - ترخيص التسويق - الملف الإداري - الملف
التقني - الإشعار.

تركز هذه الأطروحة حول كيفية تسجيل الدواء بدءا من تقديم السجل الإداري إلى غاية منح ترخيص التسويق

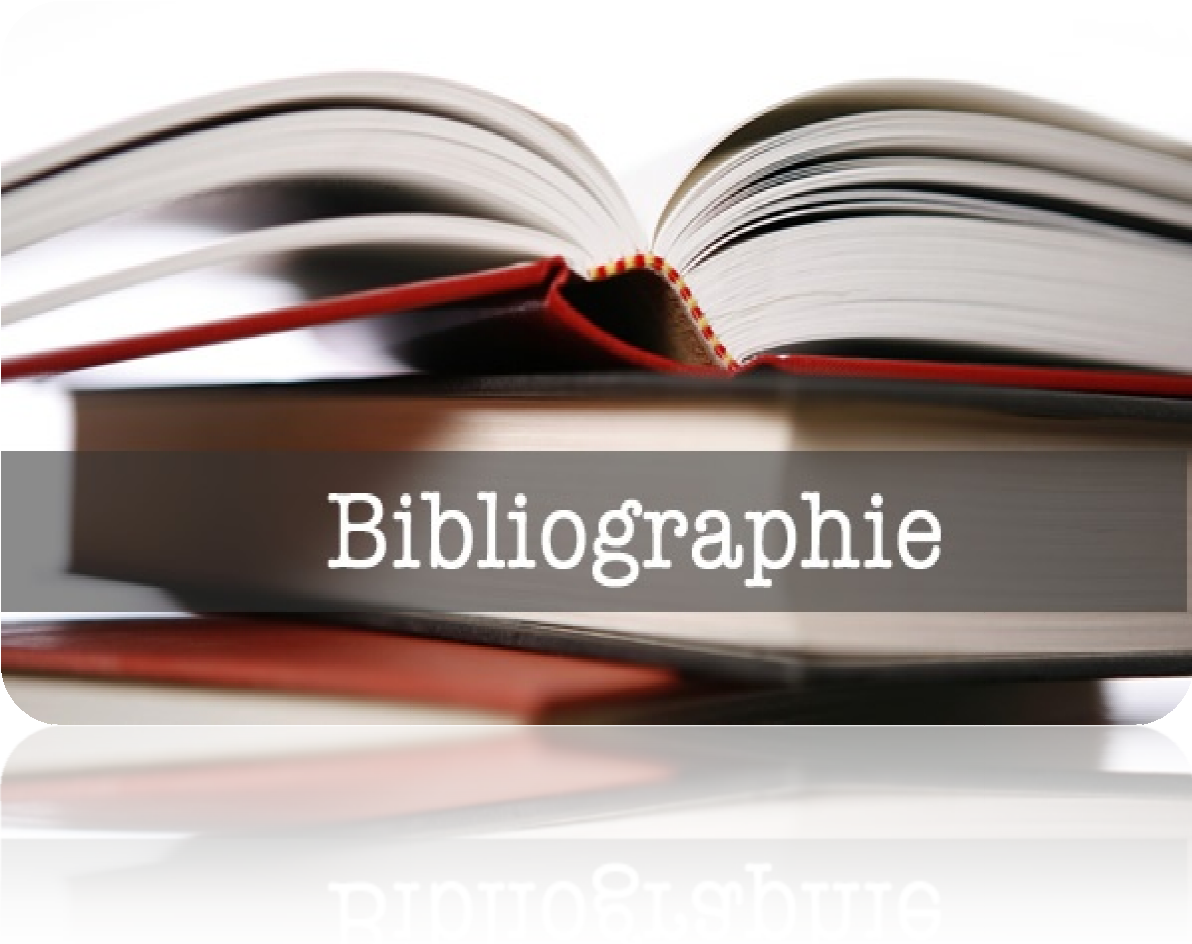
في الجزء الأول، تدور الأطروحة حول الإطار المؤسسي والقانوني لترخيص تسويق الأدوية في المغرب الذي وصف في مرسوم 6 مايو 1977. لكن هذا الأخير لم يكن يتوفر على تفاصيل وإجراءات التسجيل الكافية ولا على نص محدد و مقنن للأدوية الجنيسة.

و قد كان الافتقار إلى إطار قانوني واضح ودقيق، من بين أحد المطالب الرئيسية لمسؤولي قطاع الصناعة الصيدلانية الذي تقدر قيمته بأكثر من تسعة ملايين درهم كرقم للمعاملات.

في مرحلة ثانية، تقوم الأطروحة بتحليل أحكام المرسوم الجديد 841-14-2، الذي دخل حيز التطبيق بعد أكثر من ثماني سنوات من صدور قانون الأدوية والصيدلة و سيتطلب الحصول على رخصة تسويق الدواء أحد عشر شهرا فقط بالنسبة للملفات الكاملة.

يتناول هذا الجزء أيضا طرق تنظيم البدائل الحيوية في المغرب، بالإضافة إلى نهج مقارنة للنصوص التشريعية بين أوروبا، الولايات المتحدة والمغرب.

وأخيراً، ومن أجل معرفة آراء مسؤولي الصناعة الدوائية، قمنا بإجراء دراسة استقصائية مع مكلفي الشؤون التنظيمية. تحليل نتائج الدراسة سمح لنا بمعرفة مدى تمسكهم و تطبيقهم لهذا المرسوم الجديد.



Bibliographie

1. Bulletin officiel n° 2470 - 21 Chàabane 1379(26-2-1960) .Dahir n° 1-59-367 portant réglementation de l'exercice des profession de pharmaciens, chirurgien dentiste, herboriste et sage femme : 441.
2. Bulletin officiel n° 3369—6 Joumada 2 1397(25-5-1977). Dahir portant loi n° 1-76-432 modifiant et complétant le Dahir n° 1-59-367 portant réglementation de l'exercice des prof profession de pharmaciens, chirurgien dentiste, herboriste et sage femme :685.
3. Bulletin officiel n°5480-15 kaada 1427 (7-12-2006). Loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie : 1964-1965.
4. Bulletin officiel n°5480-15 kaada 1427 (7-12-2006). Loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie : 1966
5. Bulletin officiel n°5480-15 kaada 1427 (7-12-2006). Loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie : 1967
6. Bulletin officiel n°5480-15 kaada 1427 (7-12-2006). Loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie : 1968
7. Bulletin officiel n°3369 -6 Joumada 2 1397(25-5-1977).Décret n°2-76-266 relatif à l'agrément à l'autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques et à la publicité des médicaments spécialités à l'officine et des spécialités pharmaceutiques :687-688
8. Bulletin officiel n° 4286 - 18 Rejeb 1415 (21-12-94). Décret n° 2-94-285 relatif aux attributions et à l'organisation du Ministère de la santé publique : 613.
9. Bulletin officiel n° 3212-29 Rebia 2 1394 (22-5-1974). Décret n° 72-374 portant création d'un Laboratoire National de Contrôle des Médicaments et des spécialités pharmaceutiques : 839

10. Bulletin Officiel n° 5440-24 Joumada 2 1427(20-7-2006), Arrêté conjoint du Ministre de la santé et du Ministre des Finances et de la Privation fixant les tarifs et services rendus par la Direction du Médicament et de la pharmacie : 1052
11. Bulletin officiel n°4808- du 26 Rabii 1421(29-6-2000). Décret n°2-00-411 portant institution d'un visa sanitaire pour l'importation des spécialités pharmaceutiques et des matières premières actives destinés exclusivement à un usage pharmaceutique : 590-591
12. Bulletin officiel n°5480-15 kaada 1427 (7-12-2006). Loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie : 1983
13. A. LEHIR .Abrégés de pharmacie Galénique, Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments, 8ème édition : 1 .
14. Jean-Marie AUBY & Frank COUSTOU. Droit pharmaceutique, édition Litec-7, 1997
15. guide des modalités de dépôt de la documentation et des échantillons des spécialités pharmaceutiques à usage humain au Laboratoire National de Contrôle des Médicaments .
16. Mémoire de diplôme d'études supérieures spécialisées :
2005-2006 :Le régime juridique de l'autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques à usage Humain au Maroc par A.AMCHERGUE, Mémoire N° 39 , Université Mohammed V -FSJES – Rabat
17. Mémoire de diplôme d'études supérieures spécialisées :
2006-2007 : Le régime juridique de l'ADSSP a usage humain au Maroc, par A.AMCHERGUE, Mémoire N° 44, Université Mohammed V -FSJES – Rabat.

18. Thèse de pharmacie. : 2010 : Comparaison de la Réglementation Européenne et Américaine pour l'enregistrement et le maintien d'une Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament par Aude RAYNEAU, Faculté de Pharmacie, Nancy
19. Youssef KHAYATI : Médicaments biosimilaires, avenir du générique, 2009
20. État des lieux sur les médicaments biosimilaires, disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf
21. La prescription hors AMM, Volume 6, Odile Paoletti. Février 2003
22. Rachid Lamrini. Responsabilités et utilisations des médicaments hors AMM, 2012
23. Thèse de pharmacie 2009 : L'autorisation de mise sur le marché du médicament : Aspects réglementaires et techniques par Hicham El horr, Faculté de médecine et de pharmacie, Rabat
24. Loi n° 17-04.Portant code du médicament et de la pharmacie Bulletin officiel N° 5480- 15 kaada 1427 (7-12-2006) Article 12 et 19 disponible sur : www.amip.ma
25. Notice To Applicants, Volume 2A Procedures for Marketing Authorisation, chapter 1 Marketing Authorisation (November 2005)
26. Notice To Applicants, Volume 2B incorporating the Common Technical Document (CTD), Presentation and Content of the Dossier (May 2008)

27. Thèse Pharmacie: Développement et enregistrement d'un nouveau médicament aux Etats-Unis par Véronique Langlet sous la direction de Aulois-Griot Marine (2004), Université Bordeaux 2
28. Code of Federal Regulations title 21, Part 312.23 Investigational New Drug Application, IND content and format
29. Es-semmar Rachid : L'inspection de la pharmacie, rôles et fonctions disponible sur le site : www.pharmacie.ma , consulté le 10 décembre 2016
30. Site internet de l'EMA : <http://www.ema.europa.eu/home.htm> , consulté le 14 décembre 2016,
31. Site internet de la FDA : <http://www.fda.gov/>, consulté le 02 janvier 2017
32. Site internet de la Commission européenne : Pharmaceuticals in the EU http://ec.europa.eu/enterprise/newsroom/cf/document.cfm?action=display&doc_id=1684&user_service_id=1&request.id=0 ,consulté le 02 février 2017
33. Site internet du LEEM : <http://www.leem.org/medicament/accueil.htm>, consulté le 15 février 2017
34. <http://www.chu-tours.fr>, consulté le 19 octobre 2016
35. <http://www.sante.gov.ma> : Critères de recevabilité du dossier de demande d'AMM, consulté le 25 novembre 2016
36. dmp.sante.gov.ma, consulté le 22 décembre 2016

ANNEXES

Annexe 1 : Exemples de formulaires déposés à la DMP

1-Exemple de formulaire de dépôt d'un dossier administratif pour la demande d'AMM d'une spécialité pharmaceutique

2-Exemple de Formulaire de dépôt d'une demande de Retrait d'une spécialité pharmaceutique à usage Humain

3-Formulaire de dépôt d'un dossier administratif pour le renouvellement quinquennal et la mise à jour d'AMM d'une spécialité pharmaceutique à usage humain

4-Formulaire de dépôt d'un complément du dossier administratif d'une spécialité pharmaceutique à usage humain

5-Formulaire de dépôt d'une demande de visa sanitaire d'une spécialité pharmaceutique et de la matière première active

6-Formulaire de dépôt de demande d'autorisation d'importation de médicaments à titre de don

7-Formulaire de dépôt des demandes de CPP ou CLV d'une spécialité pharmaceutique

Annexe 2 : Questionnaire relatif à l'étude préliminaire relatif au nouveau décret

Annexe 3 : le décret 2-14-841

Annexe 1 : Exemples de formulaires déposés à la DMP

Réf. : DE/ER / 18 Edition : 2 Date d'application : 18/03/2015 Page : 1 sur 1	ENREGISTREMENT FORMULAIRE DE DEPOT D'UN DOSSIER ADMINISTRATIF POUR LA DEMANDE D'AMM OU D'UNE MISE A JOUR DE L'AMM D'UNE SPECIALITE PHARMACEUTIQUE A USAGE VETERINAIRE	Direction du Médicament et de la Pharmacie
---	--	---

PARTIE A REMPLIR PAR LE DEMANDEUR :

IDENTIFICATION DE LA SPECIALITE PHARMACEUTIQUE				
Nom et dosage	Forme et présentation	DCI	Etablissement pharmaceutique	Type de produit
				Produit sous licence : ☐ Oui ☐ Non

TYPE DE LA DEMANDE		STATUT DE LA DEMANDE	
☐ Nouveau produit (NP) ☐ Mise à jour (MAJ) ☐ Renouvellement quinquennal (RQ)	☐ Racours (RC) ☐ Transfert (T) ☐ Raciification (R)	☐ Fabrication locale ☐ Importation : ☐ Sous-traitance	☐ Importation en semi-fini ☐ Importation en vrac ☐ produit fini

PARTIE RESERVEE A L'ADMINISTRATION :

N° de réception :

PIECES FOURNIES	NP	RQ	MAJ	RC	T	R	OBSERVATIONS
Lettre de demande en 6 exemplaires	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Copie du récépissé du droit fixe d'enregistrement	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
AMM du pays d'origine en vigueur (produit sous licence)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Certificat du Product Pharmacologique dans le cas où la réglementation dans le pays d'origine ne prévoit pas la réactualisation de l'AMM (produit sous licence)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Résumé des caractéristiques du produit du pays d'origine réactualisé (produit sous licence)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Traduction officielle de l'AMM du pays d'origine en langue française et tout autre document rédigé dans une langue autre que le français ou l'arabe (produit sous licence)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Contrat de sous-traitance (au Maroc ou à l'étranger)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Certificat de Bonne Pratique de Fabrication (BPF) pour les produits importés	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Attestation de non changement du produit et de l'innocuité du produit sur le terrain	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Fiche signalétique	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Note de synthèse du dossier d'expertise	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Projet de notice en français	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Projet d'étiquetage en français	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Copie d'AMM au Maroc	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Dossier clinique (sur CD: 1 exemplaire) et rapport d'expert avec son CV (sur papier) ¹	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Dossier pharmaco-toxicologique (sur CD: 1 exemplaire) et rapport d'expert avec son CV (sur papier) ²	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Dossier de bioéquivalence (sur CD) et rapport (sur papier) pour le générique demandé à l'importation ³	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Document justifiant le recours	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Copie du courrier mentionnant la décision de la commission antécédente	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Accusé de dépôt du dossier technique au niveau LNCM	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Accord du titulaire d'AMM dans le pays d'origine pour les produits sous licence	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Accord du titulaire actuel de l'AMM en vigueur au Maroc	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Liste des spécialités pharmaceutiques objet de transfert de titularité ⁴	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Engagement du demandeur de se soumettre à l'ensemble des conditions auxquelles a été subordonnée l'AMM	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Engagement de l'acquéreur de fournir au titulaire de l'AMM d'assurer l'approvisionnement normal du marché dans la limite de leurs responsabilités respectives	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Tout autre document ou information complémentaire en rapport avec la demande	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
01 Echantillon (non exigé pour les produits thermolabiles) ⁵	☐	☐	☐	☐	☐	☐	

1 : En cas de demande d'autorisation, les copies d'AMM des formes ou dosages existants sur le marché doivent être fournies

2 : Revue de la bibliographie toxico-pharmacologique et clinique en cas de générique

3 : En cas d'extension d'indication thérapeutique ou d'aspect cible ou de produit de référence

4 : Lettre explicative en cas de dispense

5 : En cas de complément ou de mise à jour du dossier technique

6 : lorsqu'il s'agit d'une gamme de transfert

7 : Etiquette modèle verte pour les produits thermolabiles

ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE		DIVISION DE LA PHARMACIE	
Personne chargée du dépôt (nom et signature)		Service d'enregistrement des médicaments et des produits de santé	
Date :	Signature et cachet :	☐ Dossier recevable ; ☐ Dossier irrecevable.	
...../...../.....	/...../.....	Date :	Signature :
		/...../.....	/...../.....

Exemple de formulaire de dépôt d'un dossier administratif pour la demande d'AMM d'une spécialité pharmaceutique

Réf. : DE EN/ 26 Edition : 1 Date d'application : 01/09/2015 Page : 1 sur 1	ENREGISTREMENT FORMULAIRE DE DEPOT D'UNE DEMANDE DE RETRAIT D'UNE SPECIALITE PHARMACEUTIQUE A USAGE HUMAIN	Direction du Médicament et de la Pharmacie
--	--	---

PARTIE A REMPLIR PAR LE DEMANDEUR :

Identification de la spécialité pharmaceutique		
Nom et dosage	Forme et présentation	Etablissement pharmaceutique industriel

PARTIE RESERVEE A L'ADMINISTRATION :

N° de réception :

Pièces fournies		Observations
Lettre de demande signée et cachetée en 5 exemplaires	☐	
Une copie d'AMM	☐	
Tout document justifiant la demande de retrait	☐	

ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE INDUSTRIEL Pharmacien responsable ou son représentant	DIVISION DE LA PHARMACIE Service d'enregistrement des médicaments et des produits de santé
Date : Signature et cachet :	☐ Dossier recevable ; ☐ Dossier irrecevable. Date: Signature :

Exemple de Formulaire de dépôt d'une demande de Retrait d'une spécialité pharmaceutique à usage Humain

Réf. : DE ER/ 15 Edition : 2 Date d'application : 18/03/2015 Page : 1 sur 1	ENREGISTREMENT FORMULAIRE DE DEPOT D'UN DOSSIER ADMINISTRATIF POUR LE RENOUELEMENT QUINQUENNAL ET LA MISE A JOUR D'AMM D'UNE SPECIALITE PHARMACEUTIQUE A USAGE HUMAIN	Direction du Médicament et de la Pharmacie
--	--	---

PARTIE A REMPLIR PAR LE DEMANDEUR :

Identification de la spécialité pharmaceutique			
Nom et dosage	Forme et présentation	Etablissement pharmaceutique industriel	Type de produit
			Produit sous licence : ☐ Oui ☐ Non Produit de référence : ☐ Générique ☐ Bio similaire ☐ Autre
Type de modification		Type de modification	
A : ☐ Réactualisation quinquennale ☐ Modification de formule ☐ Modification du conditionnement primaire ☐ Modification de la durée de validité ou des conditions de conservation. ☐ Changement ou ajout d'un site de fabrication, de contrôle et de conditionnement primaire B : ☐ Transfert de titularité (changement du titulaire d'AMM au Maroc)		C : ☐ Changement de la raison sociale du fabricant du PF ☐ Modification des conditions de délivrance ☐ Changement de la raison sociale du titulaire d'AMM à l'étranger ☐ Changement du nom de la spécialité D : ☐ Modification des indications thérapeutiques E : ☐ Modification du conditionnement secondaire F : ☐ Mise à jour des mentions légales G : ☐ Cession de dossier	

PARTIE RESERVEE A L'ADMINISTRATION :

N° de réception :

Pièces fournies	A	B	C	D	E	F	G	Observations
Lettre de demande en 5 exemplaires	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Copie du récépissé du droit fixe d'enregistrement ²	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
AMM du pays d'origine en vigueur (produit sous licence)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Certificat du Produit Pharmaceutique dans le cas où la réglementation dans le pays d'origine ne prévoit pas la réactualisation de l'AMM (produit sous licence)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Résumé des caractéristiques du produit du pays d'origine réactualisé	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Traduction officielle de l'AMM du pays d'origine en langue française et tout autre document rédigé dans une langue autre que le français ou l'arabe	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Fiche signalétique mise à jour	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Copie d'AMM marocaine en vigueur	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
La notice et l'étiquetage modèle vente en français et en arabe	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Dossier clinique (sur CD) et rapport d'expert (sur papier)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Accord de transfert de titularité délivré par le Ministère de la santé	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Projet du nouveau conditionnement secondaire	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Accusé de dépôt du dossier technique au niveau LNCM	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Copie du courrier d'accord de changement de statut délivré par le Ministère de Santé.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Lettre de cession du dossier du titulaire de l'AMM dans le pays d'origine à l'EPI Marocain	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	

1 : Si le changement de nom n'a pas eu lieu dans le pays d'origine, l'accord du titulaire d'AMM à l'étranger est à déposer

2 : A déposer l'ancien et nouveau modèle de la notice avec tableau comparatif

3 : A déposer l'ancien et nouveau modèle de l'étiquetage

4 : Revue de la bibliographie clinique en cas de générique

5 : Dans le cas de changement de statut de la fabrication locale à l'importation.

6 : Seulement lorsque la durée de validité restante de l'AMM est ≤ 9 mois

7 : Copie du récépissé de paiement déjà octroyé pour le transfert de titularité

ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE INDUSTRIEL	DIVISION DE LA PHARMACIE
Pharmacien responsable ou son représentant	Service d'enregistrement des médicaments et des produits de santé
Date :/...../..... Signature et cachet :	☐ Dossier recevable ; ☐ Dossier irrecevable. Date :/...../..... Signature :

Formulaire de dépôt d'un dossier administratif pour le renouvellement quinquennal et la mise à jour d'AMM d'une spécialité pharmaceutique à usage humain

Réf. : DE ER/ 25 Edition : 1 Date d'application : 18/03/2015 Page : 1 sur 1	ENREGISTREMENT FORMULAIRE DE DEPOT D'UN COMPLEMENT DU DOSSIER ADMINISTRATIF D'UNE SPECIALITE PHARMACEUTIQUE A USAGE HUMAIN	Direction du Médicament et de la Pharmacie
--	--	---

PARTIE A REMPLIR PAR LE DEMANDEUR :

Identification de la spécialité pharmaceutique		
Nom et dosage	Forme et présentation	Etablissement pharmaceutique industriel

Situation du produit	
☐ En cours d'enregistrement.	☐ En cours de réactualisation ☐ Renouvellement quinquennal. ☐ Mise à jour.

PARTIE RESERVEE A L'ADMINISTRATION :

N° de réception :

Pièces fournies		Observations
Lettre de demande signée et cachetée en 5 exemplaires	☐	
Une copie du courrier de dépôt du dossier initial	☐	
Une copie du courrier de demande de complément notifié par la DMP s'il y lieu	☐	
Complément	☐	

ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE INDUSTRIEL Pharmacien responsable ou son représentant	DIVISION DE LA PHARMACIE Service d'enregistrement des médicaments et des produits de santé
Date : Signature et cachet :	☐ Dossier recevable ; ☐ Dossier irrecevable. Date: Signature :

Formulaire de dépôt d'un complément du dossier administratif d'une spécialité pharmaceutique à usage humain

Réf. : DE ER / 17 Edition : 1 Date d'application : 23/02/2011 Page : 1 sur 1	ENREGISTREMENT FORMULAIRE DE DEPOT D'UNE DEMANDE DE VISA SANITAIRE D'UNE SPECIALITE PHARMACEUTIQUE ET DE LA MATIERE PREMIERE ACTIVE	Direction du Médicament et de la Pharmacie
---	---	---

PARTIE A REMPLIR PAR LE DEMANDEUR :

- Nom du demandeur : - Type de produit : ☐ Spécialité pharmaceutique : ☐ Intermédiaire (semi-fini); ☐ Vrac ; ☐ Fini ☐ Matière première active. - Dénomination de la spécialité pharmaceutique ou de la matière première active :
--

PARTIE RESERVEE A L'ADMINISTRATION :

N° de réception :

PIECES FOURNIES	Spécialité pharmaceutique	Matière première active	OBSERVATIONS
Lettre de demande en 3 exemplaires	☐	☐	
Copie du récépissé du droit fixe d'enregistrement	☐	☐	
Copie d'AMM Maroc en vigueur	☐		
Formulaire de visa sanitaire signé et cacheté par le pharmacien responsable (en 3 exemplaires originaux)	☐	☐ ¹	

1 : pour l'importation des matières premières actives par des établissements non pharmaceutiques, les formulaires de visa sanitaire doivent être cachetés et signés par le pharmacien ou le vétérinaire responsable de l'établissement pharmaceutique destinataire des ces matières premières actives.

ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE INDUSTRIEL Pharmacien responsable ou son représentant	DIVISION DE LA PHARMACIE Service d'enregistrement des médicaments et des produits de santé
Date :/...../..... Signature et cachet :	☐ Dossier recevable ; ☐ Dossier irrecevable. Date:/...../..... Signature :

Formulaire de dépôt d'une demande de visa sanitaire d'une spécialité pharmaceutique et de la matière première active

Réf. : DE ER/19 Edition : 1 Date d'application : 05/03/2014 Page : 1 sur 1	ENREGISTREMENT FORMULAIRE DE DEPOT DE DEMANDE d'AUTORISATION D'IMPORTATION DE MEDICAMENTS A TITRE DE DON ^{1,2}	Direction du Médicament et de la Pharmacie
---	--	---

PARTIE A REMPLIR PAR LE DEMANDEUR :

- Statut du bénéficiaire : ☐ Un hôpital public ☐ Un service sanitaire relevant de l'Etat ☐ Une collectivité locale ☐ Le croissant rouge marocain ☐ Une association reconnue d'utilité publique opérant dans le domaine de la santé - Dénomination du bénéficiaire : Adresse : Tél : - Nom ou dénomination du donateur et son adresse : - Pays de provenance : - Lieu de transit : - Nom et adresse du pharmacien chargé de la supervision de l'opération de don :
--

PARTIE RESERVEE A L'ADMINISTRATION

N° de réception :

Pièces fournies		Observations
Lettre de demande du bénéficiaire 3 exemplaires		☐
Attestation de don		☐
Liste des produits avec les mentions suivantes :	- Numéro de lot	☐
	- Date de péremption (qui doit être $\geq$ 1an)	☐
	- Dosage	☐
	- Dénomination commune internationale	☐
Justification du statut bénéficiaire, le cas échéant		☐
Engagement du pharmacien chargé de la supervision de l'opération de don		☐
Document garantissant la fabrication des médicaments selon les normes des bonnes pratiques de fabrication(BFP) en vigueur		☐
Attestation de commercialisation des médicaments dans le pays d'origine		☐

PARTIE BENEFICIAIRE		Division de la pharmacie	
Personne chargée du dépôt (nom et signature)		Unité de réception et d'enregistrement	
Date : .../.../...	Signature et cachet :	☐ Dossier recevable ; ☐ Dossier irrecevable. Date : .../.../...	Signature :

1-Conformément aux dispositions de l'article 23 de la loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.
 2- L'introduction sur le territoire national des médicaments classés comme stupéfiants ou psychotropes doit s'effectuer dans le respect de la législation en vigueur et, le cas échéant, des conventions internationales régissant ces produits.
 La déclaration de don à l'administration doit se faire dans un délai de 30 jours francs avant l'expédition de don.

Formulaire de dépôt de demande d'autorisation d'importation de médicaments
à titre de don

Réf. : DE ER / 22 Edition : 01 Date d'application : 07/04/2014 Page : 1 sur 1	ENREGISTREMENT FORMULAIRE DE DEPOT DES DEMANDES DE CPP OU CLV D'UNE SPECIALITE PHARMACEUTIQUE	Direction du Médicament et de la Pharmacie
--	--	---

PARTIE A REMPLIR PAR LE DEMANDEUR :

Nom, dosage forme et présentation	Etablissement pharmaceutique industriel	Type de certificat demandé
		☐ Certificat du produit pharmaceutique (CPP) ☐ Certificat de libre vente (CLV)

PARTIE RESERVEE A L'ADMINISTRATION :

N° de réception :

Pièces à vérifier		CPP	CLV	Observations
Lettre de demande signée et cachetée par le pharmacien responsable en 3 exemplaires		☐	☐	
Copie d'AMM Maroc en vigueur		☐ ¹	☐ ¹	
Déclaration sur l'honneur du pharmacien responsable attestant que la spécialité objet de la demande est commercialisée au Maroc.		☐	☐	
CPP	sur papier	☐		
	sur support informatique (modèle Word)	☐		
CLV	sur papier		☐	
	sur support informatique (modèle Word)		☐	
Copie du certificat de BPF actualisé du site où le médicament est fabriqué.		☐		

1 : joindre une copie du courrier de dépôt de réactualisation lorsque l'AMM est caduque

ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE INDUSTRIEL Pharmacien responsable ou son représentant	DIVISION DE LA PHARMACIE Service d'enregistrement des médicaments et des produits de santé
Date :/...../..... Signature et cachet :	☐ Dossier recevable ; ☐ Dossier irrecevable. Date:/...../..... Signature :

Formulaire de dépôt des demandes de CPP ou CLV d'une spécialité pharmaceutique

Annexe 2 : Etude préliminaire



UNIVERSITE MOHAMMED V- RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT



Objet :

Questionnaire destiné aux pharmaciens responsables/responsables des affaires réglementaires dans les établissements pharmaceutiques

Thème :

Le décret N 2-14-841 de la loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie : quels apports et quelles Contraintes ?

Nom de l'organisation : _____
Secteur d'activité : _____
Nombre de salariés : _____

Contexte

Le très attendu projet de loi relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain, en réforme depuis 2006, vient d'être mis en ligne par le SGG le 5 août 2015

La réforme émanant du ministère de la Santé a pour vocation de clarifier la procédure de demande d'AMM et de raccourcir les délais d'obtention.

Les points essentiels de la réforme tiennent à la réduction des délais de traitement pour chaque étape de validation du médicament. Si le dossier de demande d'AMM est délivré par l'établissement pharmaceutique de façon complète, le ministère annonce qu'il est en mesure d'octroyer l'AMM dans un délai de 11 mois, à compter de la date de dépôt du dossier.

Cet effort est une avancée majeure par rapport à la situation antérieure où le délai de traitement excédait largement 2 ans.

Par ailleurs, la réforme pose pour la première fois un cadre réglementaire pour des nouveaux produits pharmaceutiques, comme les médicaments d'origine biologique et leurs bio-similaires, les médicaments homéopathiques, les médicaments radio-pharmaceutiques.

Comment répondre :

- Il convient de remplir le Questionnaire par voie électronique. Prière de cocher les cases appropriées ou de fournir les données demandées pour chaque question.
- Le Questionnaire comporte des questions catégoriques (par ex. oui/non) ainsi que des questions qualitatives ouvertes. Cela sera très utile si vous pouvez compléter vos réponses par des informations plus détaillées.
- Les réponses devraient refléter la situation réglementaire qui existe à la date de la réponse ou la plus récente possible.
- Les questions concernent uniquement les réglementations ou les politiques formulées ou acceptées par le niveau d'administration national.
- Nous attirons votre attention sur la nécessité de fournir les commentaires demandés et de répondre aux questions qualitatives.

Merci de votre collaboration essentielle à la réussite de cette étude.

Ce questionnaire sera traité de façon anonyme et confidentielle

Première partie : Le contexte général de l'entreprise

Question 1

Quel est l'effectif de votre entreprise ?

Moins de 50	De 51 à 500	De 501 à 1000	De 1001 à 5000	Plus de 5000
☐	☐	☐	☐	☐

Question 2

Quel est le chiffre d'affaire de votre entreprise ? (en Milliard de DH)

Moins de 0,5 Md DH	De 0,5 à 1 Md DH	De 1 à 5 Md DH	Plus de 5 Md DH
☐	☐	☐	☐

Question 3

Quelles sont les principales activités de votre entreprise ?

- ☐ Production des médicaments
- ☐ Importation des médicaments
- ☐ Recherche et développement de nouveaux produits
- ☐ Commercialisation des médicaments
- ☐ Exportation vers d'autres pays

Question 4

Quel est votre fonction ?

- ☐ Pharmacien responsable
- ☐ Responsable des affaires réglementaires
- ☐ Autres

Question 5

Depuis combien de temps êtes-vous dans votre poste actuel?

Moins de 5 ans

☐

De 5 à 10 ans

☐

De 10 à 15 ans

☐

Plus de 15 ans

☐

Question 6

Quels sont les objectifs des projets dans votre entreprise ?

☐ Stratégique

☐ Productivité

☐ Qualité

☐ Obligatoire (Réglementaire, Locale, Légale...)

Deuxième Partie : les nouvelles exigences du décret N 2-14-841

Question 7

Avez-vous lu le nouveau décret concernant les exigences de l'AMM ?

☐ Pas tout le décret

☐ Oui

☐ Non

Question 8

Que pensez-vous sur la clarté du décret ?

☐ Clair

☐ Pas clair

Question 9

Votre avis sur ce nouveau décret ?

Question 10

Le degré de votre satisfaction concernant ce décret

☐ 100%

☐ 75%

☐ 50%

☐ 25%

☐ 0%

Question 11

Les apports les plus importants de ce décret

Question 12

Qu'appréciez-vous le plus sur le nouveau décret ?

Question 13

Le degré d'adhésion à ce décret

100% 75% 50% 25%

☐☐☐☐

Question 14

Concernant les délais depuis le dépôt du dossier jusqu'à la délivrance de l'AMM, qu'en pensez-vous ?

Question 15

D'après vous quel sera son impact sur la reproductibilité des Laboratoires pharmaceutiques ?

☐

Une amélioration de la rentabilité

☐

Une diminution de la rentabilité

☐

Il n'a pas d'effets sur la rentabilité de l'entreprise

Question 16

Que pensez-vous des études précliniques et cliniques décrites dans le décret? Vont-elles voir le jour ici au Maroc ?

Question 17

Votre avis sur la bio équivalence demeure obligatoire à démontrer pour les médicaments génériques?

Question 18

Quel est votre avis sur les modalités d'enregistrements des médicaments bio-similaires ?

Question 19

Pensez vous qu'il existe des instances ne jouant pas leurs rôles comme il le faut?

Question 20

Trouvez-vous des difficultés pour appliquer à la lettre ce décret ?

☐ Non

☐ Oui

Si oui lesquelles

Si vous pouvez choisir entre le nouveau décret ou le caduc décret (N 2-72-266 du 6Mai 1977) organisant la réglementation des médicaments, quelle est la probabilité que vous choisissiez plutôt le nouveau ?

☐ 100%

☐ 75%

☐ 50%

☐ 25%

☐ 0%

Question 22

Suggérez-vous des amendements pouvant être au profit de toutes les parties prenantes

Observation et commentaires

Annexe 3 : Le nouveau décret N 2-14-841

3376

BULLETIN OFFICIEL

N° 6388 4 kaada 1436 (20-8-2015)

Décret n° 2-14-841 du 19 chaoual 1436 (5 août 2015) relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain.

LE CHEF DU GOUVERNEMENT,

Vu la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie, promulguée par le dahir n° 1-06-151 du 30 chaoual 1427 (22 novembre 2006) ;

Après délibération en Conseil du gouvernement, réuni le 29 ramadan 1436 (16 juillet 2015),

DECRÈTE :

Chapitre premier

Définitions

ARTICLE PREMIER. Pour l'application du présent décret, on entend par :

1. *Conditionnement primaire* : le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct ;

2. *Conditionnement extérieur ou secondaire* : l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire ;

3. *Nom du médicament* : le nom commercial attribué au médicament objet de la demande d'autorisation de mise sur le marché ;

4. *Dénomination commune ou scientifique* : la dénomination commune internationale «DCI» recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé, ou la dénomination figurant dans la Pharmacopée en vigueur ou la dénomination commune usuelle ;

5. *Dosage du médicament* : la teneur du médicament en substance active, exprimée en quantité par unité de prise ou par unité de volume ou de poids en fonction de sa présentation ;

6. *Étiquetage* : les mentions portées sur le conditionnement extérieur ou secondaire, ou le conditionnement primaire ;

7. *Excipients* : les substances sans activité pharmacologique, incorporées au médicament afin de faciliter sa mise en forme. Les excipients peuvent jouer un rôle dans l'absorption du médicament, sa stabilité et son acceptabilité (la couleur, le goût, la consistance...) ;

8. *Lot pilote* : le lot du médicament fabriqué en vue de la demande de l'autorisation de mise sur le marché, par un procédé en tous points représentatif et simulant celui appliqué à l'échelle industrielle réelle ;

9. *Conférence Internationale sur l'Harmonisation* : l'entité internationale d'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments ;

10. *Notice* : le document d'information accompagnant le médicament et qui est destiné à l'utilisateur.

Chapitre II

De la demande d'autorisation de mise sur le marché

Section première - Constitution et dépôt du dossier de la demande

ART 2. Sous réserve des dispositions particulières aux médicaments visés aux articles 3 à 8 ci-après, le dossier

de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un des médicaments figurant aux points 5 à 18 de l'article 2 de la loi précitée n° 17-04, doit comporter les documents suivants :

- une demande écrite dûment signée par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique industriel demandeur, établie conformément à l'annexe du présent décret ;
- le document technique commun pour l'enregistrement d'un médicament à usage humain dont le contenu est défini par arrêté du ministre de la santé ;
- la quittance de paiement de la rémunération du service rendu par la direction du médicament et de la pharmacie conformément à la réglementation en vigueur.

En application des dispositions de l'article 8 de la loi susvisée n° 17-04, le dossier doit comporter les résultats des essais précliniques et cliniques du médicament objet de la demande.

Il doit comporter en outre :

- le certificat de bonnes pratiques de fabrication délivré à l'établissement pharmaceutique industriel producteur par les autorités compétentes du pays où le médicament est fabriqué, lorsqu'il s'agit d'un médicament importé ;
- le contrat de délégation d'une ou de plusieurs opérations de fabrication, de contrôle, de conditionnement, de stockage, de vente ou de distribution à un autre établissement pharmaceutique du médicament concerné ;
- lorsqu'il s'agit d'un médicament sous licence :
 - l'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine, accompagnée du certificat de produit pharmaceutique ;
 - la décision motivée de refus d'autorisation de mise sur le marché du médicament intervenue éventuellement dans un ou plusieurs pays, autres que le pays d'origine.

Le dossier de demande de l'autorisation de mise sur le marché doit être déposé auprès du ministère de la santé (Direction du médicament et de la pharmacie), contre accusé de réception.

Les copies certifiées conformes aux originaux des documents prévus au 3^{ème} alinéa ci-dessus sont acceptées dans le dossier.

ART. 3. - Lorsqu'il s'agit d'un médicament radio-pharmaceutique, le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doit comporter outre les pièces prévues à l'article 2 ci-dessus

- la description générale concernant le générateur, la trousse ou le précurseur ou l'ensemble de ces trois éléments, selon l'objet de la demande ;
- un document détaillé sur la dosimétrie interne des rayonnements ;
- les instructions détaillées pour la préparation extemporanée et le contrôle de qualité de cette préparation et, le cas échéant, la période maximum de stockage durant laquelle toute préparation intermédiaire,

telles que l'éluat ou le produit radio-pharmaceutique prêt à l'emploi, répond aux spécifications propres audit médicament.

ART. 4. - Lorsqu'une première autorisation de mise sur le marché est octroyée au Maroc pour un médicament comportant une nouvelle entité à structure chimique définie, autre que les excipients, colorants, correcteurs de goût, stabilisants, tampons et conservateurs, un tiers ne peut demander une autorisation de mise sur le marché pour un médicament similaire et faire référence, sans le consentement du titulaire de la première autorisation, aux données fournies par ce titulaire et ayant permis d'établir l'innocuité et l'efficacité du médicament autorisé et ce, pour une durée de 5 ans à partir de la date d'obtention de l'autorisation initiale de mise sur le marché au Maroc.

ART. 5. - Par dérogation aux dispositions du 2^{ème} alinéa de l'article 2 ci-dessus, l'établissement pharmaceutique industriel demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques :

- si le médicament objet de la demande est un générique. Dans ce cas, l'établissement est tenu de se conformer à la réglementation relative à la bioéquivalence en vigueur ;
- ou si l'établissement démontre que les substances actives du médicament objet de la demande sont déjà utilisées à des fins thérapeutiques et présentent une efficacité et un niveau de sécurité reconnus par référence à la littérature scientifique publiée.

ART. 6. - Lorsque la demande porte sur un médicament associant pour la première fois des substances actives entrant dans la composition des médicaments, le dossier fourni à l'appui de la demande doit comporter les données démontrant l'intérêt thérapeutique de l'association de ces substances.

ART. 7. - Lorsque la demande porte sur un médicament biologique similaire à un médicament biologique de référence, la matière première, les procédés de fabrication dudit médicament et les essais précliniques et cliniques doivent satisfaire aux essais de comparabilité selon les directives de l'Organisation Mondiale de la Santé et de « la Conférence Internationale sur l'harmonisation » concernant les biosimilaires.

ART. 8. - Lorsque la demande porte sur un médicament qui sera produit dans le même site de fabrication qu'un médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché ayant la même composition qualitative et quantitative, la même forme pharmaceutique et le même procédé de fabrication, le dossier de la demande doit comporter :

- une duplication du dossier d'autorisation de mise sur le marché du médicament autorisé ;
- une attestation de consentement de l'établissement pharmaceutique industriel titulaire de l'autorisation de mise sur le marché permettant au demandeur d'utiliser son dossier.

Ce médicament peut être dispensé du contrôle analytique prévu à la section II du présent chapitre, après vérification des documents prévus à l'article 14 ci-dessous.

ART. 9. - Lorsque la demande porte sur un médicament homéopathique, le demandeur doit démontrer que l'usage homéopathique dudit médicament ou des souches

homéopathiques le composant, est bien établi et présente toutes les garanties d'innocuité par référence à la littérature scientifique publiée et reconnue dans la tradition de la médecine homéopathique. A défaut, le demandeur doit fournir les résultats des essais précliniques et cliniques dudit médicament.

ART. 10. - Les documents et données fournis dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché doivent être à jour à la date de leur dépôt. L'établissement pharmaceutique industriel demandeur demeure responsable de leur authenticité, de leur fiabilité et de leur actualisation.

A cet effet, l'établissement doit transmettre sans délai au ministère de la santé (Direction du médicament et de la pharmacie) tout élément nouveau entraînant ou susceptible d'entraîner une modification de l'évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques liés au médicament objet de la demande.

Section II - Instruction du dossier de la demande

ART. 11. - Le dossier est considéré recevable dans un délai maximum de 60 jours après vérification de sa complétude et de l'authenticité des documents le composant.

ART. 12. - Lorsque le dossier de demande est jugé irrecevable, l'établissement pharmaceutique industriel en est informé dans le délai prévu à l'article 11 ci-dessus, par lettre recommandée avec accusé de réception, exposant les motifs de l'irrecevabilité.

L'établissement peut introduire un recours auprès du ministre de la santé contre la décision d'irrecevabilité, dans un délai ne dépassant pas 60 jours à compter de la date de réception de la lettre précitée.

En cas de maintien de la décision d'irrecevabilité ou d'expiration du délai de recours, l'établissement concerné est appelé à retirer le dossier dans un délai de 6 mois, à défaut il sera procédé à la destruction dudit dossier.

ART. 13. - Lorsque le dossier de demande est jugé recevable, l'établissement pharmaceutique industriel en est informé par écrit. Le ministère de la santé dispose d'un délai de 45 jours, à compter de la date de notification de la recevabilité, pour se prononcer sur l'intérêt thérapeutique, l'efficacité et l'innocuité du médicament concerné, après avis de la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché prévue au chapitre VI du présent décret. Toutefois, lorsqu'il s'agit d'un médicament générique dont le médicament de référence dispose d'une autorisation de mise sur le marché au Maroc, le délai de 45 jours est réduit à 15 jours.

ART. 14. - Lorsque l'intérêt thérapeutique, l'efficacité et l'innocuité du médicament concerné sont établis, le ministre de la santé notifie par écrit à l'établissement pharmaceutique industriel demandeur son accord de principe et l'invite à déposer :

- les échantillons du médicament objet de la demande dont la quantité est déterminée en fonction des besoins du contrôle analytique du médicament ;
- les documents et l'ensemble des réactifs et moyens nécessaires audit contrôle.

Si le dépôt n'est pas effectué dans un délai maximum de 90 jours à compter de la date de la notification de l'accord de principe, ce dernier devient caduc.

L'accord de principe peut être assorti de réserves à satisfaire par l'établissement pharmaceutique industriel demandeur dans un délai maximum de 60 jours à compter de la date de leur réception.

ART. 15. - Le ministre de la santé se prononce sur l'évaluation du dossier d'autorisation de mise sur le marché et sur le contrôle analytique des échantillons dans un délai maximum de 180 jours à compter de la date de dépôt des échantillons et des éléments visés à l'article 14 ci-dessus.

Si l'évaluation du dossier d'autorisation de mise sur le marché soulève des remarques, l'établissement pharmaceutique industriel concerné en est informé par écrit. Il dispose d'un délai de 60 jours, à compter de la date de son information, pour apporter les compléments requis.

ART. 16. - Lorsque l'intérêt thérapeutique, l'efficacité ou l'innocuité du médicament objet de la demande d'autorisation de mise sur le marché n'est pas établi, le ministre de la santé notifie à l'établissement pharmaceutique industriel concerné la décision de refus motivée de la demande, par lettre recommandée avec accusé de réception.

L'établissement pharmaceutique industriel concerné peut introduire un recours auprès du ministre de la santé, dans un délai n'excédant pas 60 jours à partir de la date de notification de la décision de refus.

La réponse au recours est notifiée par le ministre de la santé à l'établissement pharmaceutique industriel après consultation de la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché qui doit donner son avis lors de sa plus proche réunion.

En cas de maintien de la décision de refus ou d'expiration du délai de recours, l'établissement concerné est appelé à retirer le dossier dans un délai de 6 mois, à défaut il sera procédé à la destruction dudit dossier.

ART. 17. - Lorsque les résultats du contrôle analytique et de l'évaluation du dossier sont probants, l'établissement pharmaceutique industriel concerné est invité à fournir dans un délai maximum de 15 jours, une attestation certifiant qu'aucune modification n'est intervenue dans les éléments produits à l'appui de la demande sous réserve des modifications portées à la connaissance du ministère de la santé au cours de l'évaluation.

ART. 18. - Le changement de l'établissement demandeur d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament dont le dossier a été déclaré recevable entraîne le dépôt d'une nouvelle demande d'autorisation pour ledit médicament par le nouvel établissement, sous réserve du désistement express de l'établissement ayant effectué la demande initiale.

Le désistement ne donne pas lieu à la restitution des frais perçus au titre de la rémunération des services rendus par le ministre de la santé.

Section III - De l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché

ART. 19. - L'autorisation de mise sur le marché est délivrée par le ministre de la santé dans un délai maximum de 15 jours à compter de la date de réception de l'attestation prévue à l'article 17 ci-dessus.

Pour l'application des dispositions du deuxième alinéa de l'article 42 de la loi précitée n°17-04, la durée de validité de l'autorisation de mise sur le marché est fixée à 5 ans,

renouvelable conformément aux dispositions du chapitre III du présent décret.

ART. 20. - L'établissement pharmaceutique industriel titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit informer le ministre de la santé de la date effective de commercialisation du médicament. Cette date ne peut dépasser le délai prévu au paragraphe 6 du premier alinéa de l'article 15 de la loi précitée n°17-04, éventuellement prorogé conformément audit article.

ART. 21. - Les lots pilotes d'un médicament ne doivent pas dépasser l'échelle industrielle de la fabrication du médicament concerné. Lorsqu'il s'agit de formes posologiques solides, cette échelle représente au moins 1/10^{ème} de la production réelle ou 100.000 comprimés ou capsules en prenant la valeur la plus élevée.

Dans le cas d'un lot industriel de taille inférieure à 100.000 unités, la taille du lot pilote est égale à la taille du lot industriel qui sera commercialisé.

Les lots pilotes doivent être détruits conformément aux règles de bonnes pratiques de fabrication prévues à l'article 20 de la loi précitée n° 17-04.

ART. 22. - Lorsque les résultats du contrôle analytique ou de l'évaluation du dossier ne sont pas probants, le ministre de la santé notifie à l'établissement pharmaceutique industriel concerné la décision de refus motivée d'octroi de l'autorisation de mise sur le marché par lettre recommandée avec accusé de réception et l'invite à procéder à la destruction des lots destinés aux besoins de cette autorisation, conformément aux règles de bonnes pratiques de fabrication.

Le procès-verbal de destruction doit être fourni au ministre de la santé dans un délai n'excédant pas 365 jours.

ART. 23. - Lorsqu'il s'agit d'un médicament à base de nouvelles entités chimiques, n'ayant jamais fait l'objet d'un enregistrement dans un pays dont la pharmacopée est rendue applicable au Maroc en application de l'article 5 de la loi précitée n° 17-04, le ministre de la santé se prononce sur la demande d'autorisation de mise sur le marché dudit médicament dans un délai de 4 ans à compter de la date de dépôt du dossier par l'établissement pharmaceutique industriel demandeur.

Dans le cas où il est demandé à l'établissement concerné des informations complémentaires, le délai susmentionné est suspendu jusqu'à réception des dites informations.

ART. 24. - Sous réserve des dispositions de l'article 23 ci-dessus, le ministre de la santé peut après avis de la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché, appliquer une procédure accélérée pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament lorsque ce dernier présente un intérêt majeur de santé publique lié à sa disponibilité et/ou à son accessibilité.

Dans ce cas, le dossier est traité de manière prioritaire avec application urgente de la procédure d'évaluation et du contrôle analytique.

Toutefois, lorsqu'il s'agit d'un médicament enregistré dans un pays dont la pharmacopée est rendue applicable au Maroc en application de l'article 5 de la loi précitée n° 17-04, il est procédé à l'évaluation et au contrôle analytique postérieurement à l'octroi immédiat de l'autorisation de mise sur le marché dudit médicament.

Dans tous les cas, la décision du ministre de la santé doit être motivée.

ART. 25. - Le ministre de la santé peut demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de lui communiquer, à tout moment, les données complémentaires afférentes à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité du médicament dont l'examen s'avère nécessaire.

Chapitre III

Du renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché

ART. 26. - Toute demande de renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché doit être déposée par l'établissement pharmaceutique industriel concerné au ministère de la santé (Direction du médicament et de la pharmacie) 180 jours au moins avant l'expiration de la date de validité de ladite autorisation.

Le premier renouvellement est effectué après dépôt et évaluation d'un dossier répondant aux conditions prévues à la section première du chapitre II du présent décret, à l'exception des documents relatifs aux essais précliniques et cliniques.

A partir du deuxième renouvellement, le dossier doit comporter :

1. une demande écrite et signée par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique industriel concerné ;

2. une déclaration certifiant qu'aucune modification n'a affecté les éléments du dossier de renouvellement précédent, sous réserve des modifications déclarées au ministre de la santé ;

3. la quittance de paiement de la rémunération du service rendu par la direction du médicament et de la pharmacie, conformément à la réglementation en vigueur ;

ART. 27. - Le ministre de la santé statue sur la demande dans un délai maximum de 180 jours à compter de la date de réception du dossier.

ART. 28. - Pour l'application des dispositions des articles 10 et 13 de la loi précitée n°17-04, le ministre de la santé définit par arrêté :

- les caractéristiques essentielles du conditionnement d'un médicament devant faire l'objet d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché ;
- les éléments entraînant ou susceptibles d'entraîner une modification des éléments d'une autorisation de mise sur le marché ainsi que les pièces justificatives à fournir à l'appui de la déclaration les concernant au ministère de la santé.

Chapitre IV

Du transfert de l'autorisation de mise sur le marché

ART. 29. - En application des dispositions de l'article 12 de la loi précitée n°17-04, tout changement du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament est subordonné à une autorisation de transfert délivrée par le ministre de la santé, après examen d'un dossier comportant les documents suivants :

1. une demande écrite formulée par le bénéficiaire du transfert de l'autorisation de mise sur le marché précisant les

lieux de fabrication, de contrôle, de conditionnement et de libération des lots du médicament concerné ;

2. l'accord du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ;

3. l'accord du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine, s'il s'agit d'un médicament sous licence ;

4. une copie de l'autorisation de mise sur le marché ;

5. l'engagement du demandeur de se soumettre à l'ensemble des conditions auxquelles est subordonnée l'autorisation de mise sur le marché ;

6. le résumé des caractéristiques du produit ;

7. le projet du nouvel étiquetage sur les conditionnements primaire et secondaire et de la nouvelle notice du médicament ;

8. l'engagement des deux parties concernées d'assurer l'approvisionnement normal du marché dans la limite de leurs responsabilités respectives ;

9. une quittance de paiement de la rémunération du service rendu par la direction du médicament et de la pharmacie ;

10. tout autre document ou information complémentaire en rapport avec le transfert.

ART. 30. - Le dossier de demande de transfert d'autorisation de mise sur le marché doit être déposé contre récépissé au ministère de la santé (direction du médicament et de la pharmacie) par l'établissement pharmaceutique industriel bénéficiaire du transfert.

L'autorisation de transfert est délivrée dans un délai maximum de 30 jours à compter de la date de dépôt du dossier.

Chapitre V

De la suspension et du retrait de l'autorisation de mise sur le marché

ART. 31. - Lorsque l'une des situations visées aux paragraphes 1, 2, 3, 4 et 6 de l'article 15 de la loi précitée n°17-04 s'avère établie, à la suite d'une réclamation, d'une inspection, d'une alerte ou de toute autre forme d'information parvenue au ministre de la santé, ce dernier suspend ou retire l'autorisation de mise sur le marché en fonction de la gravité du fait relevé.

En cas de suspension d'autorisation de mise sur le marché, le titulaire de ladite autorisation est invité à remédier à l'anomalie constatée, dans un délai maximum de 6 mois.

Si à l'expiration dudit délai, l'établissement concerné n'obtempère pas ou que les explications fournies ou les mesures prises ne sont pas adéquates, il est procédé au retrait de l'autorisation de mise sur le marché.

ART. 32. - Tout retrait d'une autorisation de mise sur le marché à la demande de l'établissement pharmaceutique industriel qui en est titulaire, doit faire l'objet d'un dossier déposé auprès du ministère de la santé (direction du médicament et de la pharmacie) comportant les documents suivants :

- une demande écrite, dûment signée par le pharmacien responsable de l'établissement précisant les justificatifs du retrait ;

- une copie de l'autorisation de mise sur le marché ;
- tout autre document justifiant la demande de retrait

Le ministre de la santé peut requérir de l'établissement toute information complémentaire qu'il estime nécessaire.

ART. 33. La décision de retrait en application de l'article 32 ci-dessus, ne peut être prise qu'après avis de la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché, qui apprécie les justificatifs présentés et évalue l'impact de ce retrait sur la prise en charge des patients.

En cas de refus de retrait d'autorisation de mise sur le marché, l'établissement qui en est titulaire demeure tenu de maintenir le médicament concerné sur le marché.

L'établissement pharmaceutique industriel concerné peut introduire un recours auprès du ministre de la santé, dans un délai n'excédant pas 60 jours à partir de la date de notification de la décision de refus. Le recours, accompagné de l'argumentaire nécessaire, est soumis à la commission pour examen, lors de sa plus proche réunion.

La réponse au recours est notifiée par le ministre de la santé à l'établissement pharmaceutique industriel concerné, après avis de la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché, qui doit examiner le recours lors de sa plus proche réunion.

ART. 34. La décision de suspension ou de retrait de l'autorisation de mise sur le marché peut être assortie d'un rappel du ou des lots concernés. Dans ce cas, l'établissement pharmaceutique industriel concerné est tenu de fournir au ministre de la santé, dans un délai ne dépassant pas 365 jours, le procès-verbal de destruction des lots ayant fait l'objet de rappel.

Sont fixées par arrêté du ministre de la santé, les procédures de rappel de lots en cas de suspension ou de retrait de l'autorisation de mise sur le marché et dans les cas prévus au premier alinéa de l'article 119 de la loi précitée n°17-04.

Sont également fixées par arrêté du ministre de la santé, les modalités de déclaration d'un incident ou accident conformément aux dispositions de l'article 119 de ladite loi ainsi que les procédures de rappel de lots auxquelles le pharmacien responsable est tenu à la suite dudit incident ou accident.

Chapitre VI

De la commission nationale d'autorisation de mise sur le marché des médicaments

ART. 35. Il est institué auprès du ministre de la santé une commission nationale d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain, désignée ci-après par « la commission ».

La commission est consultée par le ministre de la santé sur l'intérêt thérapeutique, l'efficacité et l'innocuité :

- de tout médicament à base d'une ou de plusieurs substances actives nouvelles qui sera introduit sur le marché, de toute extension ou modification des indications thérapeutiques dudit médicament, autre que les restrictions d'indications liées à un problème de sécurité et/ou d'innocuité dudit médicament ; ainsi que de toute modification ou extension de dosage, de forme pharmaceutique ou de présentation du médicament précité ;
- de tout médicament biologique similaire.

Elle donne également son avis sur le retrait de l'autorisation de mise sur le marché de tout médicament suite à une demande justifiée d'un établissement pharmaceutique industriel titulaire de ladite autorisation et peut être consultée par le ministre de la santé sur toute autre question en rapport avec la mise sur le marché des médicaments.

ART. 36. La commission nationale d'autorisation de mise sur le marché se compose, outre le directeur du médicament et de la pharmacie en qualité de président, d'experts choisis parmi les médecins, les médecins dentistes et les pharmaciens en raison de leur honorabilité et de leur compétence scientifique notamment dans le domaine de la toxicologie expérimentale, de la pharmacologie clinique, de la pathologie et de la thérapeutique. La liste de ces experts est fixée par le ministre de la santé.

La commission peut faire appel à toute personne en raison de ses compétences.

La composition de la commission varie selon la ou les spécialités concernées par la classe thérapeutique du médicament inscrit à l'ordre du jour aux fins d'autorisation de mise sur le marché.

Lors de sa première réunion plénière, toutes spécialités confondues, la commission établit son règlement interne qu'elle soumet à l'approbation du ministre de la santé.

Le secrétariat de la commission est assuré par la Direction du médicament et de la pharmacie. Il est chargé de fournir les informations scientifiques et administratives en vue de faciliter le déroulement des travaux de ladite commission.

ART. 37. Les experts, membres de la commission, sont tenus au secret professionnel, en ce qui concerne les informations contenues dans les dossiers soumis à l'avis de la commission.

Ils ne doivent avoir aucun intérêt direct ou indirect, même par personne interposée, dans la fabrication ou la commercialisation des médicaments objets desdits dossiers. A cet effet, ils sont tenus au début de chaque séance, de signer une déclaration d'absence de conflits d'intérêts, dont le modèle est fixé par le ministre de la santé.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأقسم بالله والعظمة

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 47

سنة: 2017

تقنين رخص تسويق الأدوية بالمغرب:

تطور و مستجدات

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

السيدة : أمينة أبوقس

المزودة في 19 أكتوبر 1990 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : المرسوم الجديد رقم 841/14/2 - التنظيم الإداري - ترخيص التسويق - الملف الإداري - الملف التقني - الإشعار.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد يحيى بنسودة..

أستاذ في الصيدلة الغالينية

مشرف

السيد يحيى الشراح

أستاذ في علم الأدوية

السيد جواد الحارتي

أعضاء

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيدة أمينة أيت القاضي

أستاذة في علم التسمم